

NEBENWIRKUNGEN VON FLUNITRAZEPAM, DIAZEPAM,
DIKALIUMCLORAZEPAT UND TRAMADOL AUF DIE
HÄMODYNAMIK UND BLUTGASE NACH INTRAVENÖSER
UND INTRAMUSKULÄRER APPLIKATION IN DER
PRÄMEDIKATION BEI KHK-PATIENTEN

CLAUS WOLPERT

1986

*Diss
München*



Aus dem Institut für Anästhesiologie
der Universität München
Direktor: Prof. Dr. K. Peter

NEBENWIRKUNGEN VON FLUNITRAZEPAM, DIAZEPAM, DIKALIUM-
CLORAZEPAT UND TRAMADOL AUF DIE HÄMODYNAMIK UND BLUTGASE
NACH INTRAVENÖSER UND INTRAMUSKULÄRER APPLIKATION IN DER
PRÄMEDIKATION BEI KHK-PATIENTEN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von Claus Wolpert

München, 1985

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. K. Peter
Mitberichterstatter:	Privat-Doz. Dr. N. Franke
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	6. 5. 1986

INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
1. EINLEITUNG	1
2. MATERIAL UND METHODIK	4
2.1. Auswahl der Patienten	4
2.2. Vorgehen	4
2.3. Meß- und Untersuchungsablauf	6
2.4. Statistische Auswertung	7
3. PHARMAKOLOGIE DER PRÄPARATE	8
4. ERGEBNISSE	13
5. DISKUSSION	47
5.1. Risiko des Eingriffs bei an KHK erkrankten Patienten	47
5.2. Bewertung der Veränderungen von Hämodynamik und Blutgasen und deren Vergleich mit bisherigen Studien	50
5.2.1. Flunitrazepam	51
5.2.2. Diazepam	57
5.2.3. Dikaliumclorazepat	59
5.2.4. Tramadol	60
5.3. Vergleich der Wirkungsqualitäten der Präparate	61
5.4. Folgerungen	62
6. ZUSAMMENFASSUNG	64
7. LITERATUR	66



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554822_0020

1. EINLEITUNG

Benzodiazepin-Tranquilizer gehören heute mit zu den am häufigsten verwendeten Medikamenten, wobei sie besonders in der Anästhesiologie und hier vor allem in der Prämedikation, die eine Hauptindikation für die Anwendung dieser Medikamentengruppe darstellt, als wertvolle Arzneimittel Anerkennung finden.

Es ist zwar unbestritten, daß das Vertrauensverhältnis zwischen Arzt und Patient, wie es nur im ausführlichen präoperativen Gespräch geschaffen werden kann, nicht durch Medikamente zu ersetzen ist. Andererseits läßt sich im Operationssaal oder Narkosevorbereitungsraum mit der für die meisten Patienten ungewohnten und Unsicherheit und Angst hervorrufenden Atmosphäre nicht immer ein Zustand der Ruhe und Zuversicht, der den Patienten positiv beeinflußt, herbeiführen.

Eine medikamentöse Anxiolyse und Reizabschirmung, um die Angst mit all ihren für die Narkose schädlichen Begleiterscheinungen zu reduzieren, sind daher bei fast allen Patienten nicht zu umgehen.

Koronar- und Kreislaufkranke, wie sie in dieser Arbeit untersucht wurden, stellen bei ungenügender Prämedikation eine besonders gefährdete Risikogruppe dar. Sie ist besonders anfällig gegenüber durch Angst und Erregung hervorgerufene Aktivierung des sympatho-adrenergen Systems. Morbidität und Mortalität sind signifikant erhöht, wenn sich Patienten mit dieser Erkrankung dem Operationsstreß unterziehen müssen (99).

Allein die Zahl der Hypertoniker beträgt nach statistischen, epidemiologischen und klinischen Kenndaten (98) in der Bundesrepublik 9 Millionen. Davon weisen 50-75 %

kardiale Organmanifestationen auf, wie Herzhypertrophie, Herzinsuffizienz und koronare Herzkrankheit. Diese Folgeerkrankungen des Hochdrucks führen zu einer Gesamtmortalität von 25 % und nehmen unter allen Todesursachen den ersten Platz in der modernen Gesellschaft ein. Die KHK spielt dabei die führende Rolle. So sterben in der Bundesrepublik jährlich über 160 000 Menschen an den Folgen einer Koronarinsuffizienz (95). Auch ist durch die Überalterung der Bevölkerung und die Fortschritte in der operativen Medizin und der Anästhesiologie die Anzahl der Patienten mit Koronarinsuffizienz im operativen Krankengut außerordentlich angestiegen, wobei sich die Anzahl der koronarchirurgischen Eingriffe laufend erhöht.

Nach Mattingly (62) steigt die unmittelbare Mortalität in Verbindung mit Operation und Narkose bei Patienten, deren klinische Symptomatik auf eine KHK hinweist, auf 6,6 - 7,4 % an, und nach Statistiken von Tarhan et al. (99) sowie Topkins und Artusio (101) muß bei Vorliegen einer kardialen Ischämie oder Infarktanamnese mit einer bis auf das 50-fache erhöhten Rate eines Infarkt- oder Reinfarktgeschehens im perioperativen Verlauf gerechnet werden.

Koronarkranke und Hypertoniker müssen daher schon präoperativ besonders sorgfältig vor Angst und Erregung bewahrt werden. Denn die allgemein nozizeptive Wirkung jeder akuten Angstsymptomatik kann in der erhöhten Belastung gesehen werden, die bereits vorgeschädigten Organsystemen mit geringer funktioneller Reserve - z.B. bei KHK-Patienten - in Stresssituationen, wie vor Herzoperationen, auferlegt wird.

Aufregung und Angst können bei bereits reduzierter Myokardfunktion zu Arrhythmien und zu akutem Herzversagen führen, wie auch eine bestehende Kreislaufrschwäche durch psychische Spannung und Unruhe verschlimmert werden kann. Die ebenfalls dadurch hervorgerufene gesteigerte Katecholaminausschüttung führt zu Tachykardien, Blutdruckanstieg und daraus resultierendem erhöhtem myokardialen Sauerstoffverbrauch mit eventuellen Angina-pectoris-Anfällen oder Herzinfarkten.

Ebenso muß durch perioperative Schmerzbekämpfung der Risikopatient vor unnötiger Erregung mit den genannten Folgen bewahrt werden, bzw. die bei diesen Patienten eingesetzten Analgetika und Tranquilizer dürfen ihrerseits keinen negativen Einfluß auf den myokardialen Sauerstoffverbrauch ausüben.

Das Ziel dieser Studie war es, sowohl die Eignung einiger häufiger angewandter Tranquilizer - Flunitrazepam, Diazepam und Dikaliumclorazepat -, deren klinische Anwendung seit den 60er bzw. 70er Jahren zur Regel geworden ist, als auch eines mittelstark bis stark wirkenden Analgetikums - Tramadol -, das unter anderem in der Behandlung postoperativer Schmerzzustände zur Anwendung kommt, anhand ihrer Nebenwirkungen auf zentrale Hämodynamik und Blutgase bei koronarerkrankten und kreislaufgefährdeten Patienten festzustellen und ihre Anwendbarkeit bei diesem Patientengut zu überprüfen.

2. MATERIAL UND METHODIK

2.1. Auswahl der Patienten

Die Untersuchung wurde an 51 männlichen Patienten mit koronarangiographisch gesicherter 2 - 3 Gefäßerkrankung durchgeführt, die sich zwischen 1.12.1982 und 1.5.1984 am Universitätsklinikum Großhadern in München einer aortokoronaren Bypassoperation unterziehen mußten. Die Patienten waren in Ruhe beschwerdefrei - keine Angina-pectoris-Anfälle - und hatten dabei eine normale Myokardfunktion. Die Auswurffrac tion des Herzens lag über 60 %, der LVEDP unter 13 mm Hg. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug $53,3 \pm 12,3$ Jahre, das Durchschnittsgewicht $78,3 \pm 7,3$ kg. Alle Probanden erhielten präoperativ eine kombinierte Therapie aus Nitraten und β -Blockern, einige auch Antihypertensiva und Calciumantagonisten.

2.2. Vorgehen

Am Vorabend der Operation wurden die Patienten über die geplante Untersuchung aufgeklärt und erklärten sich schriftlich damit einverstanden. Am Operationstag erhielten alle Patienten ein Placebo zur Prämedikation. 45 Minuten später, nach Eintreffen im Narkosevorbereitungsraum, wurden EKG-Elektroden angelegt, ein EKG wurde kontinuierlich abgeleitet, auf einem Oszilloskop aufgezeichnet und daraus die Herzfrequenz abgelesen. In Lokalanästhesie wurde eine Handrückenvene und die linke Arteria radialis mit einer 18 Gauge Teflon-Kanüle (Fa. Abbott) kanüliert. Danach wurde ebenfalls in Lokalanästhesie mit Seldinger Technik (Desilet, Fa. Ygon) die rechte Vena iugularis interna punktiert und unter Bild-

wandlerkontrolle und Überwachung der Druckkurve ein 7F-Swan-Ganz-Thermodilutionskatheter (Fa. Edwards) in eine Pulmonalarterie eingeschwenkt und in "wedge" - Position platziert. Alle Drucke wurden unter Verwendung von Stathamdruckwandlern (Typ HA 83) direkt gemessen. Das Herzzeitvolumen wurde mit einem 9510 Cardiac-Output-Computer (Edwards Lab.) nach der Thermodilutionsmethode berechnet, wobei jeweils der Mittelwert aus mindestens 3 Messungen genommen wurde.

Die folgende Aufstellung gibt einen Überblick über die gemessenen Kreislaufparameter:

HR: Herzfrequenz (min^{-1})
 MAP: Mittlerer arterieller Druck (mm Hg)
 PCWP: Pulmocapillärer Verschlussdruck (mm Hg)
 PAPm: Mittlerer Druck in der Arteria pulmonalis (mm Hg)
 RAP: Druck im rechten Vorhof (mm Hg)
 PaO₂: arterieller Sauerstoffpartialdruck (mm Hg)
 PaCO₂: arterieller Kohlendioxidpartialdruck (mm Hg)

Die letzten beiden Wertegruppen wurden mittels eines Gas Checks vom Typ Technicon BG ermittelt.

Aus den erhaltenen Werten wurden folgende Größen errechnet:

CI: Cardiac Index: $\frac{\text{HMV}}{\text{Körperoberfläche}}$ ($1/\text{min}/\text{m}^2$)

RPP: Rate Pressure Product: Syst. art. Druck x Herzfrequenz

SVR: Systemischer Gefäßwiderstand: $\frac{(\text{MAP} - \text{RAP})}{\text{HMV}}$ (U)

PVR: pulmonaler Gefäßwiderstand: $\frac{(\text{PAPm} - \text{PCWP})}{\text{HMV}}$ (U)

2.3. Meß- und Untersuchungsablauf

Nach Kanülierung wurde eine Ruhepause von 15 Minuten eingelegt. Danach wurden alle Versuchsparameter zu folgenden Zeitpunkten bestimmt:

1. Messung: Kontrollwert vor Applikation des Medikaments
2. Messung: 5 Minuten nach Applikation des Medikaments
3. Messung: 10 " " " " "
4. Messung: 15 " " " " "
5. Messung: 30 " " " " "
6. Messung: 60 " " " " "

Die zu untersuchenden Präparate wurden nach dem Zufallsprinzip jeweils entweder intravenös - innerhalb einer Minute in den rechten Vorhof - oder intramuskulär - tief intragluteal - injiziert. Die 51 Patienten wurden ebenfalls nach dem Zufallsprinzip in 7 Gruppen aufgeteilt (Siehe Tabelle 1).

Tabelle 1

Untersuchte Präparate, Dosierungen, Anzahl der Probanden:

Flunitrazepam:	1,5 mg	i.v. (n=8)	i.m. (n=7)
Diazepam:	15,0 mg	i.v. (n=7)	i.m. (n=7)
Dikaliumclorazepat:	150,0 mg	i.v. (n=8)	i.m. (n=7)
Tramadol:	100,0 mg		i.m. (n=7)

Zu Beginn der Untersuchung waren die Patienten wach, die meisten schliefen jedoch während des Untersuchungszeitraumes ein. Alle Patienten atmeten spontan Raumluft. Während der Untersuchung wurde jedem von ihnen 500 ml Vollelektrolytlösung infundiert.

2.4. Statistische Auswertung

Für alle zu den Meßzeitpunkten erhaltenen Hämodynamischen Größen und Blutgaswerte wurden Mittelwerte und SEM (Standard error of the mean) errechnet. Die Auswertung erfolgte mittels einer Varianzanalyse für unverbundene Stichproben nach Wilcoxon/Wilcoxon und nach Friedman (85). Die statistischen Aussagen wurden auf dem 5 % Irrtumsniveau getroffen ($P \leq 0,05$).

3. PHARMAKOLOGIE DER PRÄPARATE

Flunitrazepam

Flunitrazepam, eine pharmakologische Substanz aus der Reihe der Benzodiazepine (Abb. 1), besitzt wie alle Benzodiazepine vier Haupteigenschaften:

Angstlösend, antikonvulsiv, muskelrelaxierend und zentraldämpfend.

Dabei gehört es zu den Vertretern mit mittellanger Plasmahalbwertszeit - 25 h.

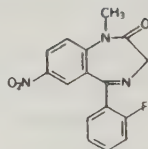


Abb. 1

Über den Wirkungsmechanismus der Benzodiazepine machen Haefely et al. (36) folgende Aussagen:

Benzodiazepine verstärken selektiv jene synaptischen Hemmprozesse im Rückenmark und im Gehirn, die durch Gammaaminobuttersäure (GABA) vermittelt werden, nicht aber jene, die durch den Neurotransmitter Glycin zustandekommen. Diese Verstärkung physiologischer Hemmmechanismen könnte die selektive Beeinflussung des ZNS durch Benzodiazepine erklären.

Nach Wendt (107), Osswald (69) und Amrein (3) wird Flunitrazepam praktisch ausschließlich durch Metabolisierung aus dem Körper entfernt, wobei primär 3 verschiedene Metabolisierungswege benützt werden:

- (a) Reduktion der Nitrogruppe zur Aminogruppe,
- (b) Desmethylierung am N1-Atom,
- (c) Hydroxylierung in Stellung 3.

Alle drei Reaktionen laufen nebeneinander ab. Die dabei entstehenden Metaboliten haben nach Lauven et al. (54) keinen wesentlichen Anteil an der pharmakologischen Wirkung.

In seinem pharmakokinetischen Verhalten läßt sich Flunitrazepam mit einem 3-Kompartimentmodell - Plasma, periphere Gewebe und Organe und Gehirn - beschreiben (3). Hierbei lassen die Plasmaspiegel nur bedingt Korrelationen zu den klinischen Effekten zu (52), wichtig sind die Konzentrationen der Benzodiazepine an ihrem Wirkungsort, den Rezeptoren (48). Hier werden potentere Benzodiazepine wie Flunitrazepam intensiver gebunden als weniger starke (48). Betrachtet man die Unterschiede nach intravenöser und intramuskulärer Injektion, so stellt man fest, daß die erreichten Plasmakonzentrationen nach i.v. Applikation höher liegen und schneller erreicht sind als nach i.m. Applikation, bei der die entsprechenden Wirkspiegel aber über längere Zeit bestehen (48).

Diazepam

Diazepam, ebenfalls ein Tranquilizer aus der Benzodiazepinreihe, unterscheidet sich in seinem Wirkungsspektrum prinzipiell nicht von dem der anderen. Es hat angstlösende, antikonvulsive, muskelrelaxierende und zentral dämpfende Eigenschaften. Es wirkt über die Verstärkung physiologischer Hemmechanismen im ZNS, die durch GABA vermittelt werden (37, 15).

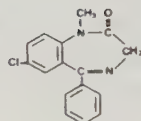


Abb. 2

Der Metabolismus von Diazepam folgt den bei Benzodiazepinen üblichen Abbauwegen über N-Desmethylierung und Hydroxylierung, wobei nur geringe Mengen des Stoffes unverändert ausgeschieden werden (51, 58). Hervorzuheben ist hier im Gegensatz zu den pharmakologisch unbedeutenden Metaboliten von Flunitrazepam der pharmakologisch aktive Hauptmetabolit Desmethyldiazepam, dessen Halbwertszeit sogar noch über der der Ausgangssubstanz liegt (54, 82, 90). Es ist jedoch kaum möglich, klare Zusammenhänge zwischen der Plasmakonzentration von Diazepam und seiner klinischen Wirkung herzustellen (58, 68). Durch Interaktionen, Enzyminduktionen und -inhibitionen können das pharmakokinetische Verhalten, das sich wieder mit einem 3-Kompartimentmodell beschreiben läßt, und die Dauer pharmakologischer Effekte stark variiert werden. Auch die Applikationsform von Diazepam, einem Benzodiazepin mit langer HWZ, bewirkt Unterschiede in der Plasmakonzentration (42,58). Sie liegt nach i.m. Gabe erheblich unter der nach i.v. Gabe, wobei nach i.m. Applikation auch mit erheblich verzögertem Anfluten des Wirkstoffes im ZNS zu rechnen ist - ca. nach 30 Minuten.

Dikaliumclorazepat

Dikaliumclorazepat (Abb. 3), ein Benzodiazepinderivat, ähnelt in vielen seiner pharmakologischen und klinischen Eigenschaften Diazepam (11, 44). Es besitzt dabei eine ausgeprägte anxiolytische und ataraktische Wirkung unter Zurücktreten der sedierenden Effekte (9, 75).

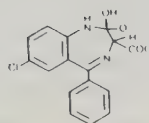


Abb. 3

Die Wirkungsweise von Dikaliumclorazepat beruht ebenfalls wie bei den bisher vorgestellten Benzodiazepinen auf einer Verstärkung synaptischer Hemmechanismen im ZNS (Limbisches System), bei denen GABA als inhibierender Transmitter nachgewiesen ist (37, 76). Die Biotransformation von Dikaliumclorazepat, dessen Pharmakokinetik sich mit einem 3-Kompartimentmodell beschreiben läßt, erfolgt über eine hydrolytische Umwandlung in den aktiven Metaboliten Desmethyldiazepam (Nordiazepam). An sie schließen sich Hydroxylierung und Ausscheidung als Glukuronid an (78, 94). Hervorzuheben ist der Metabolit Nordiazepam, der von den bisher untersuchten die höchste anxiolytische Potenz besitzt, und als dessen Precursor Dikaliumclorazepat gilt.

Durch die hohe Plasmaproteinbindung von Nordiazepam kommt ein substanzeigener Langzeiteffekt zustande (HWZ ca. 60 h.). So steht auch die therapeutische Wirksamkeit klar im Zusammenhang mit der Höhe des Nordiazepamspiegels im Plasma (17, 82, 92).

Die Höhe der Plasmaspiegel zeigt jedoch Abhängigkeiten von der Applikationsform des Präparates, wo bei gleichen Dosen bei i.m. Gabe im Vergleich zur i.v. Gabe mit verminderten Wirkspiegeln gerechnet werden muß.

Tramadol

Tramadol (Abb. 4), ein mittelstark bis stark wirkendes Analgetikum, gehört zur Kategorie der reinen Opiatagonisten (25).

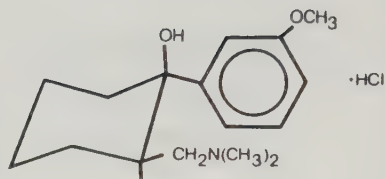


Abb. 4

Es erstreckt sich in seiner Anwendung auf alle Schmerzzustände, bei denen derartige Analgetika indiziert sind, wie Tumorschmerzen, postoperative und posttraumatische Schmerzzustände, Neuralgien und Schmerzen bei Koronarerkrankung (Angina pectoris, Infarktschmerzen).

Tramadol reagiert im Organismus mit den spezifischen Bindungsstellen, den Opiatrezeptoren, die sich hauptsächlich im ZNS im Bereich der Schmerzleitungsbahnen aber auch in anderen Hirnregionen befinden (26). So wurde für Tramadol wie für andere Opiatanaletika eine inhibierende Wirkung auf die synaptosomale Aufnahme von Aminotransmittern gefunden (41).

Die Metabolisierung erfolgt im wesentlichen durch N- und O-Demethylierung und anschließende Konjugation, wobei die Ursprungssubstanz als auch ihre Metaboliten fast vollständig renal ausgeschieden werden. Mit Ausnahme des Metaboliten O-Demethyl-Tramadol, der analgetisch wirksam ist als nicht metabolisiertes Tramadol, sind alle anderen pharmakologisch inaktiv (24, 25).

In seiner Pharmakokinetik läßt sich Tramadol mit einem offenen 2-Kompartimentmodell beschreiben. Dabei ist bei i.m. Applikation nach 30 Minuten mit klinisch wirksamen Blutspiegeln zu rechnen (28, 87), bei i.v. Injektion treten nach 5 Minuten ausreichende Wirkstoffspiegel im Plasma auf (43).

4. ERGEBNISSE

Erläuterungen zu den Tabellen 2 - 8 und den Abbildungen 5 - 26

Die Tabellen 2 - 8 zeigen als Übersicht die Mittelwerte der gemessenen und errechneten Parameter $\pm$ SEM (Standard error of the mean). In den Abbildungen 5 - 26 werden die Veränderungen der hämodynamischen Größen und Blutgaswerte nach Flunitrazepam, Diazepam, Dikaliumclorazepat und Tramadol bei i.v. und i.m. Gabe dargestellt. Die Meßwerte sind als Mittelwerte - $\bar{x} \pm$ SEM - angegeben.

Der Meßpunkt K gibt dabei den Kontrollwert vor Applikation der Präparate wieder, während die Meßpunkte 5, 10, 15, 30 und 60 die Parameter angeben, die sich für 5, 10, 15, 30 und 60 Minuten nach Injektionen ergeben.

Die statistisch signifikanten Veränderungen sind mit Sternchen gekennzeichnet.

Die Prozentangaben beziehen sich auf den Ausgangswert.

1. Kreislaufparameter

(A) Parameter HR:

Die Herzfrequenz (Abb. 5) ändert sich nach Flunitrazepam i.v. und i.m. nur unwesentlich. Nach Diazepam i.v. fällt die HR über den Meßzeitraum zwar kontinuierlich um 13 % ab, das Absinken ist jedoch nicht signifikant. Diazepam i.m. und Dikaliumclorazepat führen hingegen nur zu unwesentlichen Änderungen der Schlagfrequenz.

(B) MAP:

Der MAP (Abb. 6) sinkt nach Flunitrazepam intravenös innerhalb von 10 Minuten um 13 % signifikant ab, um dann wieder langsam anzusteigen, hat aber nach 60 Minuten den Ausgangswert noch nicht wieder erreicht. Nach i.m. Gabe von Flunitrazepam ist ein signifikantes Absinken des MAP erst nach 30 Minuten festzustellen, das zudem mit 11 % etwas geringer ausfällt.

Ähnliche Verläufe sind nach Diazepam und Dikaliumclorazepat zu sehen. Bei beiden Medikamenten fällt der MAP nach i.v. Injektion in der 5. - 10. Minute auf seinen tiefsten Punkt - bei Diazepam um 9 % und bei Dikaliumclorazepat um 8 % und kehrt dann langsam wieder zum Ausgangspunkt zurück. Nach intramuskulärer Applikation kann man bei Diazepam ein Abfallen des MAP um 7 %, das bis zur 60. Minute anhält, beobachten. Nach Dikaliumclorazepat sinkt der MAP erst nach 30 Minuten und erreicht zum Ende des Meßzeitraums seinen tiefsten Wert (- 11 %).

(C) RPP:

Beim RPP (Abb. 7), dem Produkt aus HR und SAP, das zur Abschätzung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs dient (33), kommt es nach Flunitrazepam i.v. zu einem leichten Abfall um 15 %. Danach steigt der Wert langsam wieder auf das Ausgangsniveau an. Nach i.m. Gabe kommt es nach einem Absinken um 12 % zur 5. Minute und einer konstanten Phase bis zur 30. Minute nach 60 Minuten zu einer Abnahme von

20 % im Vergleich zum Ausgangswert. Das RPP nach Diazepam i.v. und i.m. zeigt einen in etwa gleichsinnigen Verlauf. Bei beiden Applikationsarten ist nach 5 Minuten ein 10 %iges Absinken zu beobachten, dann ein Plateau, welches bis zum 30-Minutenwert anhält. Gegen Ende des Meßzeitraums nimmt das RPP nochmals leicht ab (~ 5 %).

Auch nach Dikaliumclorazepat ist im Verlauf des RPP kein Unterschied zwischen den Applikationsarten festzustellen. Bis zur 15. Minute ändert sich das RPP nur unwesentlich und sinkt danach bis zur 60. Minute bei i.m. Gabe um 17 % und bei i.v. Gabe um 16 % ab.

(D) CI:

Der Cardiac Index (Abb. 8) verhält sich nach Flunitrazepam i.v. nahezu unverändert. Nach i.m. Injektion fällt der CI in den ersten 15 Minuten kontinuierlich um 10 % ab, um danach wieder leicht anzusteigen.

Weder Diazepam noch Dikaliumclorazepat rufen beim CI während des Meßzeitraums bemerkenswerte Änderungen hervor.

(E) SVR:

Beim peripheren Gefäßwiderstand (Abb. 9) sind nach Flunitrazepam i.v. nur unbedeutende Änderungen festzustellen, während es nach i.m. Gabe von der 5. - 15. Minute und nach 30 Minuten zu leichten Schwankungen um den Ausgangs-

wert kommt. Nach Diazepam ändert sich der SVR bei beiden Applikationsarten nur unwesentlich. Der SVR sinkt nach Dikaliumclorazepat i.v. zum 10-Minutenwert um 14 % ab, um nach einem kurzen Anstieg bei 15 Minuten bis zum Ende des Meßzeitraums erneut leicht abzufallen. Nach i.m. Applikation bleibt der SVR, von einem geringen Anstieg zur 5. Minute abgesehen, weitgehend konstant.

(F) PAPm:

Der pulmoarterielle Mitteldruck (Abb. 10) sinkt nach intravenöser Gabe von Flunitrazepam bis zur 10. Minute um 20 % ab und erreicht dann langsam wieder den Ausgangswert. Nach i.m. Injektion läßt sich eine geringe Schwankung des PAPm um den Ausgangswert beobachten. Der PAPm steigt nach Diazepam i.v. ab der 5. bis zur 30. Minute kontinuierlich um 26 % an und fällt danach wieder mäßig ab. Der Ausgangspunkt ist jedoch gegen Ende des Meßzeitraums noch nicht wieder erreicht. Nach intramuskulärer Verabreichung von Diazepam ändert sich der PAPm dagegen nur unwesentlich.

Er weist nach Dikaliumclorazepat i.v. und i.m. einen fast gleichsinnigen Verlauf auf. Bei beiden Applikationsarten bleibt der PAPm bis zur 15. Minute nahezu konstant, steigt dann bis zum 30-Minutenwert geringfügig an - bei i.v. Gabe um 5 % und bei i.m. Gabe um 4 % - und kehrt bis zur 60. Minute auf das Ausgangsniveau zurück.

(G) PVR:

Etwas inhomogenere Nebenwirkungen werden von den drei Präparaten am pulmonalen Gefäßwiderstand (Abb. 11) hervorgerufen. Auf Flunitrazepam i.v. steigt der PVR nach einem kurzen Absinken in der 10. Minute bis zum Ende des Meßzeitraums stetig um 33 % an. Nach i.m. Gabe läßt sich beim PVR bis zur 5. Minute ein leichter Anstieg beobachten, dem bis zum 15-Minutenwert ein leichtes Absinken folgt. Bis zur 60. Minute steigt der PVR dann deutlich an.

Diazepam i.v. verursacht beim PVR von allen getesteten Präparaten den kräftigsten Anstieg. Der PVR steigt bis zur 30. Minute um über 50 %, danach sinkt er wieder deutlich in die Nähe des Ausgangswertes ab. Nach Diazepam i.m. läßt sich keine besondere charakteristische Änderung des PVR verfolgen. Über den Meßzeitraum fällt er zwar um 25 % ab, ist jedoch in seinem Verlauf starken Schwankungen unterworfen.

Dikaliumclorazepat i.v. senkt den PVR bis zur 15. Minute kontinuierlich um 10 %, worauf bis zur 60. Minute eine leichte Zunahme bis um 8 % über den Ausgangspunkt folgt. Nach i.m. Gabe von Dikaliumclorazepat erhöht sich der PVR zum 15-Minutenwert deutlich um 32 % und bleibt bis zum Ende des Meßzeitraums auf diesem Niveau.

(H) PCWP:

Flunitrazepam i.v. bewirkt am pulmocapillären Verschlussdruck (Abb. 12) kaum Veränderungen bis zur 15. Minute. Zum 30-Minutenwert steigt der PCWP um 22 % an, um danach bis zum Ende des Meßzeitraums leicht abzufallen. Nach intramuskulärer Gabe von Flunitrazepam kommt es bis zur 10. Minute zu einem Absinken des PCWP um 12 %, das sich nach einem kurzen Anstieg in der 15. Minute bis zur 60. Minute weiter fortsetzt.

Der PCWP verhält sich nach Diazepam i.v. bis zur 10. Minute konstant und steigt dann bis zum Ende des Meßzeitraums leicht um 16 % an. Diazepam i.m. verändert den PCWP in seinem Verlauf, von einigen unbedeutenden Schwankungen abgesehen, bis zur 15. Minute nur unwesentlich. Danach sinkt der PCWP bis zur 60. Minute leicht um 15 % ab.

Er bleibt nach Dikaliumclorazepat i.v. bis zum 15. Minutenwert konstant, um nach einem leichten Anstieg um die 30. Minute um 10 % bis zur 60. Minute etwas unter den Ausgangswert zu fallen. Nach i.m. Applikation von Dikaliumclorazepat zeigt der PCWP bis zur 10. Minute abfallende Tendenz und bleibt danach bis auf geringfügige Änderungen konstant.

(I) RAP:

Beim Druck im rechten Vorhof (Abb. 13) lassen sich nach Flunitrazepam i.v. und i.m. nahezu gleiche Verläufe beobachten. Der RAP steigt

bis zur 30. Minute kontinuierlich an und fällt dann bis zum Ende des Meßzeitraums wieder auf den Ausgangswert zurück.

Sowohl nach Diazepam i.v. und i.m., als auch nach Dikaliumclorazepat i.m. verändert sich der RAP, abgesehen von geringfügigen Schwankungen um den Kontrollwert, nur unwesentlich. Nach i.m. Gabe von Dikaliumclorazepat bleibt der RAP bis zur 30. Minute nahezu konstant und steigt in der Folgezeit bis zum Ende des Meßzeitraums um 20 % an.

II. Blutgase

(A) PaO_2 :

Der arterielle PO_2 (Abb. 14) sinkt nach i.v. Gabe von Flunitrazepam während der ersten 5 Minuten um 10 % ab und erreicht nach 10 Minuten wieder den Ausgangswert. Zu einem konstanten aber geringen Abfallen des PaO_2 kommt es nach der i.m. Applikation von Flunitrazepam. Diazepam bewirkt sowohl nach i.v. als auch nach i.m. Gabe ein leichtes Absinken um 5 % bis zur 10. Minute, danach kehrt der PaO_2 wieder auf den Ausgangspunkt zurück. Nach Dikaliumclorazepat i.v. fällt der PaO_2 bis zur 15. Minute langsam um 8 % und verharrt bis zur 60. Minute auf diesem Niveau. Dikaliumclorazepat i.m. verursacht beim PaO_2 nach einem kurzen uncharakteristischen Anstieg zum 5-Minutenwert ebenfalls ein allmähliches Abfallen bis zum Ende des Meßzeitraums.

(B) PaCO_2 :

Der PaCO_2 (Abb. 15) zeigt nach i.v. Applikationen aller drei Präparate einen ziemlich einheitlichen Verlauf. Hierbei kommt es auf Flunitrazepam i.v. zu einem deutlichen Anstieg um 10 % bis zur 5. Minute, der sich bis zum Ende des Meßzeitraums nur noch leicht fortsetzt. Nach Diazepam i.v. steigt der PaCO_2 in den ersten 5 Minuten um 11 %, um danach auf diesem Niveau zu verharren. Der PaCO_2 zeigt nach Dikaliumclorazepat i.v. bis zur 10. Minute einen Anstieg um 13 % und behält bis zur 60. Minute eine leicht steigende Tendenz bei. Nach i.m. Applikation der drei Medikamente tritt ein mäßiger PaCO_2 -Anstieg im Vergleich zur i.v. Gabe zeitlich verzögert auf. So erhöht sich der PaCO_2 auf Flunitrazepam i.m. nach 10 Minuten leicht um 8 %, um danach konstant zu bleiben. Nach Diazepam i.m. kommt es erst ab der 15. Minute zu einem milden, aber kontinuierlichen Ansteigen des PaCO_2 um 6 % über den restlichen Meßzeitraum. Dikaliumclorazepat bewirkt erst nach 30 Minuten eine steigende Tendenz des PaCO_2 , der sich bis zur 60. Minute um 9 % erhöht.

Insgesamt wurde jedoch bei keinem der Präparate der Wert von 41 mm Hg überschritten.

In der Tabelle 8 und den Abbildungen 16 - 26 werden die Veränderungen der hämodynamischen Größen und Blutgaswerte nach Tramadol intramuskulär dargestellt. Die Abbildungen zeigen als Vergleichswerte auch die Meßwerte nach

i.v. Applikation von Tramadol, die einer wissenschaftlichen Arbeit von Adt et al. (2) entstammen und unter nahezu identischen Versuchsbedingungen gewonnen wurden.

Kreislaufparameter:

Die Herzfrequenz (Abb. 16) ändert sich nach Tramadol i.m. nur in unerheblichem Ausmaß, wo über dem Meßzeitraum nur ein diskretes Abfallen um 8 % zu verzeichnen ist.

Ähnlich verhält es sich mit dem arteriellen Mitteldruck (Abb. 17), der nach Tramadol i.m. nahezu konstant bleibt.

Nur geringe Veränderungen sind auch beim RPP (Abb. 18) festzustellen, das nach kurzem 11 %igem Absinken bis zur 5. Minute langsam wieder ansteigt und sich danach nur unwesentlich ändert.

Beim Cardialen Index (Abb. 19) bewirkt das Präparat zwischen der 5. und 10. Minute einen Anstieg um 10 %, der bis zur 15. Minute anhält, um danach bis zum Ende des Meßzeitraums wieder auf den Ausgangswert zurückzukehren.

Beim peripheren Gefäßwiderstand (Abb. 20) lassen sich nach Tramadol i.m. zwar leichte Schwankungen, jedoch keine charakteristischen Veränderungen beobachten.

Der pulmoarterielle Mitteldruck (Abb. 21) bleibt auf Tramadol i.m., abgesehen von kleinen uncharakteristischen Schwankungen um den Ausgangswert nahezu konstant.

Am pulmonalen Gefäßwiderstand (Abb. 22) ruft Tramadol i.m. bis zur 5. Minute keine Änderung hervor, danach steigt der PVR bis zur 10. Minute um 11 % an und verharret auf diesem Niveau bis zum Ende des Beobachtungszeitraums.

Der pulmocapilläre Verschußdruck (Abb. 23) zeigt über den gesamten Meßzeitraum einen leichten Anstieg um 10 %.

Der Druck im rechten Vorhof (Abb. 24) fällt nach Tramadol i.m. bis zur 15. Minute um 11 % ab und steigt danach wieder in die Nähe des Ausgangswertes an.

Blutgase:

Beim arteriellen PO_2 (Abb. 25) läßt sich über den Beobachtungszeitraum ein kontinuierliches Absinken um 8 % festzustellen, während der arterielle PCO_2 (Abb. 26) in diesem Zeitraum um 16 % von 35,4 mm Hg auf 41,8 mm Hg ansteigt.

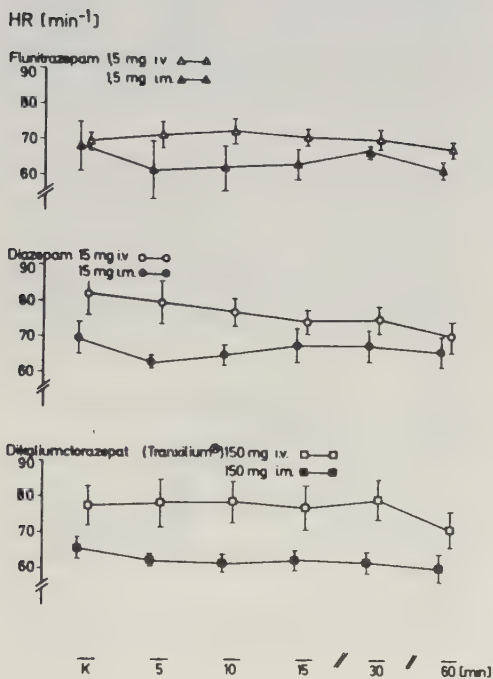


Abb. 5

Veränderungen der Herzfrequenz (HR) nach intravenöser und intramuskulärer Applikation von 1,5 mg Flunitrazepam, 15 mg Diazepam und 150 mg Dikaliumclorazepat.

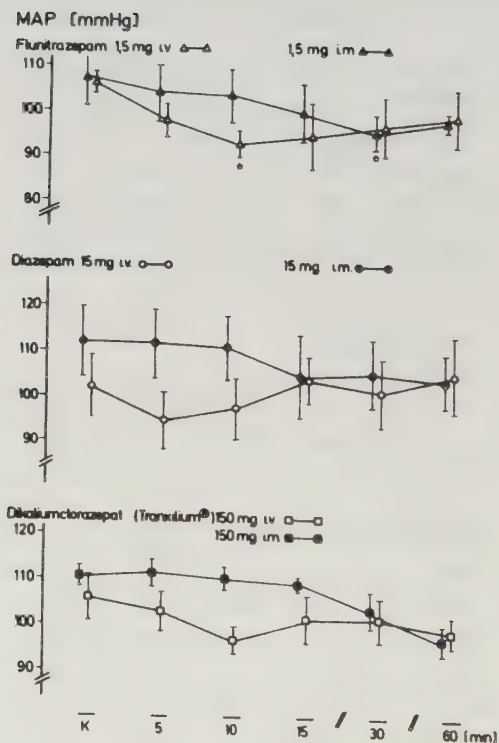


Abb. 6

Veränderungen des mittleren arteriellen Druckes (MAP) nach intravenöser und intramuskulärer Applikation von 1,5 mg Flunitrazepam, 15 mg Diazepam und 150 mg Diclumclorazepat.

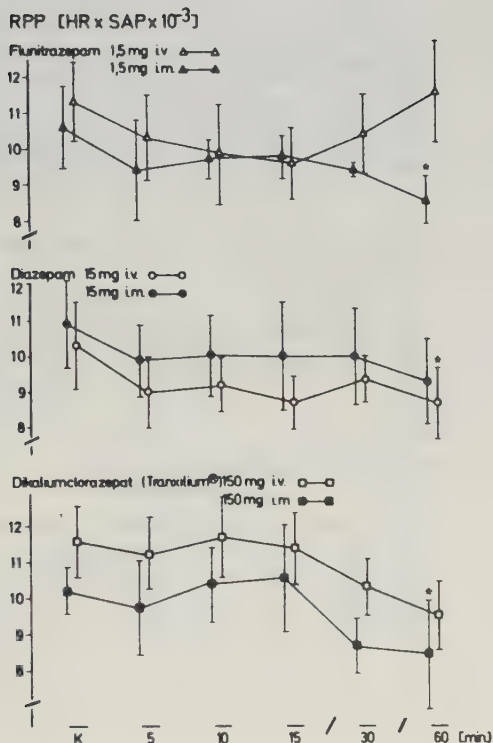


Abb. 7

Veränderungen des RPP (Syst.art. Druck x Herzfrequenz) nach intravenöser und intramuskulärer Applikation von 1,5 mg Flunitrazepam, 15 mg Diazepam und 150 mg Diklumclorazepat.

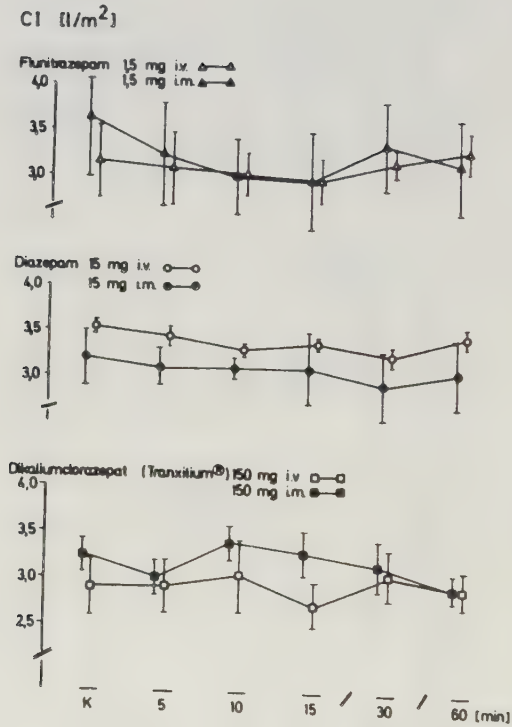


Abb. 8

Veränderungen des Cardialen Index (CI) nach intravenöser und intramuskulärer Applikation von 1,5 mg Flunitrazepam, 15 mg Diazepam und 150 Dikaliumclorazepat.

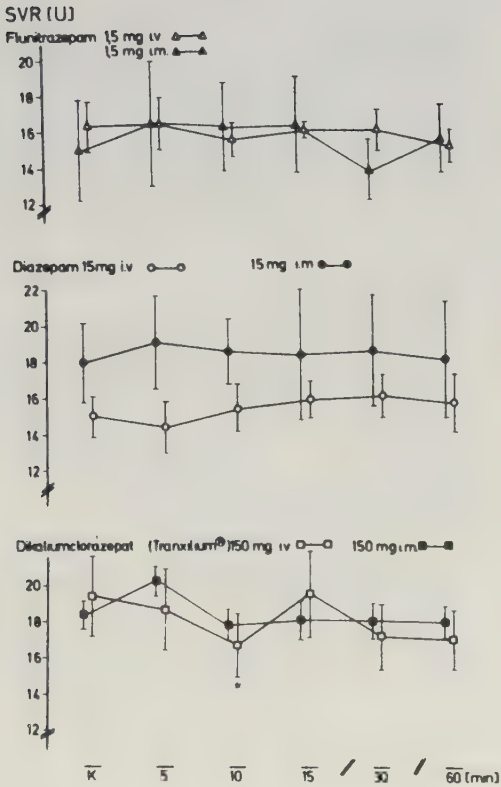


Abb. 9

Veränderungen des peripheren Gefäßwiderstandes (SVR) nach intravenöser und intramuskulärer Applikation von 1,5 mg Flunitrazepam, 15 mg Diazepam und 150 mg Diclumclorazepat.

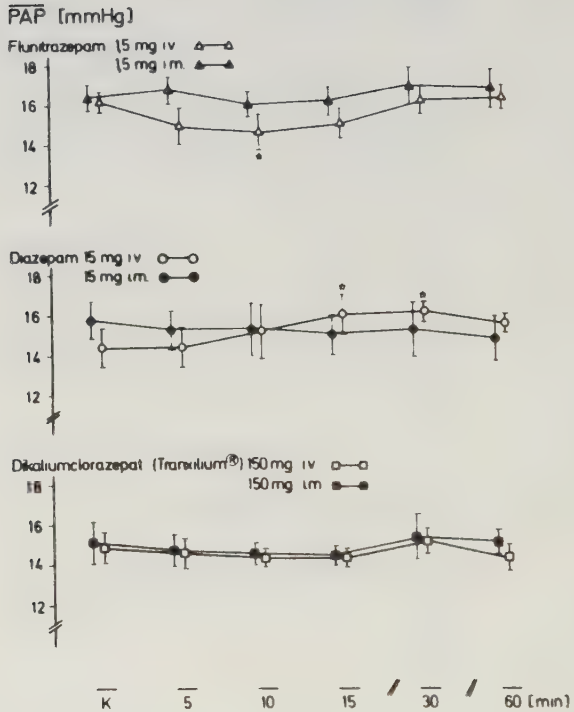


Abb. 10

Veränderungen des pulmoarteriellen Mitteldruckes (PAPm) nach intravenöser und intramuskulärer Applikation von 1,5 mg Flunitrazepam, 15 mg Diazepam und 150 Dikaliumclorazepat.

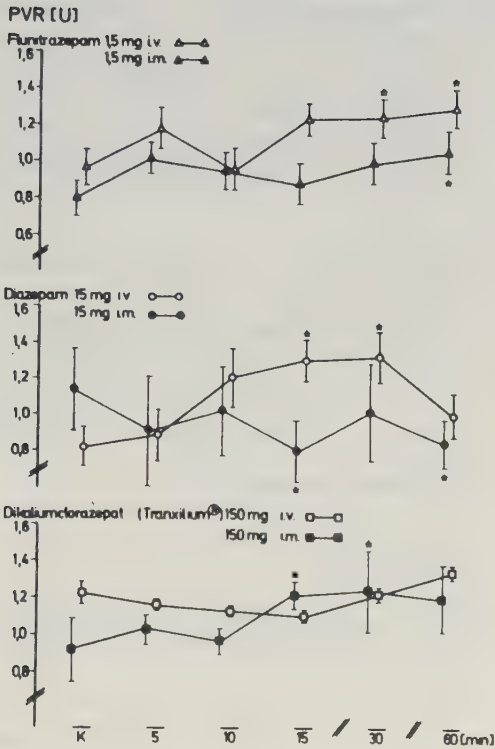


Abb. 11

Veränderungen des pulmonalen Gefäßwiderstandes (PVR) nach intravenöser und intramuskulärer Applikation von 1,5 mg Flunitrazepam, 15 mg Diazepam und 150 mg Diklumchlorazepat.

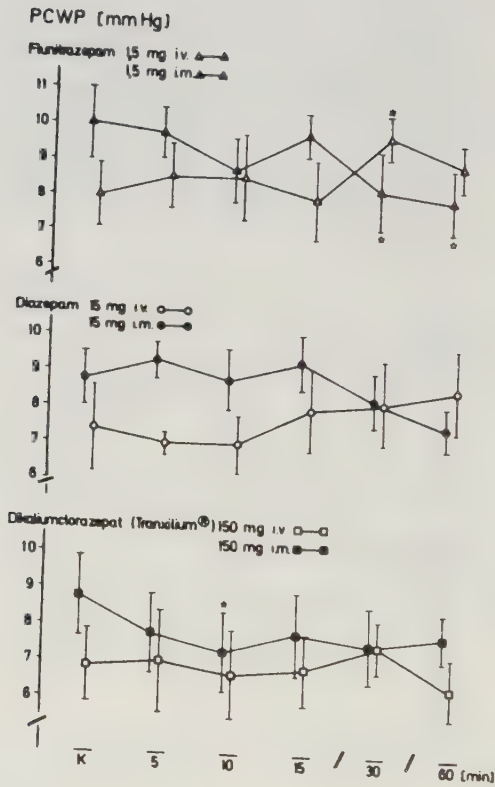


Abb. 12

Veränderungen des pulmokapillären Verschußdruckes (PCWP) nach intravenöser und intramuskulärer Applikation von 1,5 mg Flunitrazepam, 15 mg Diazepam und 150 mg Dikaliumchlorazepat.

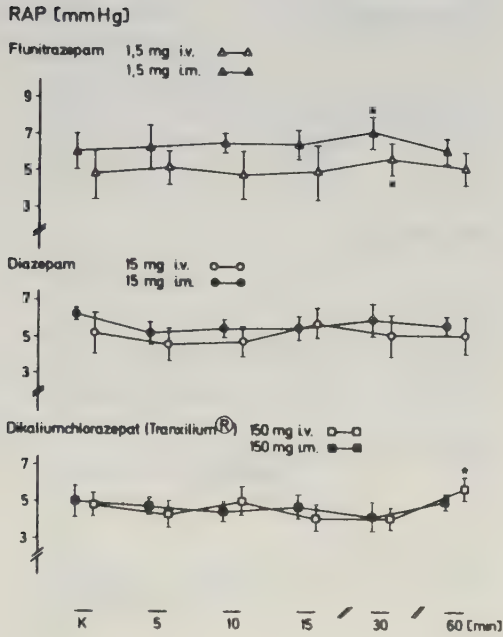


Abb. 13

Veränderungen des Druckes im rechten Vorhof (RAP) nach intravenöser und intramuskulärer Applikation von 1,5 mg Flunitrazepam, 15 mg Diazepam und 150 mg Dikaliumchlorazepat.

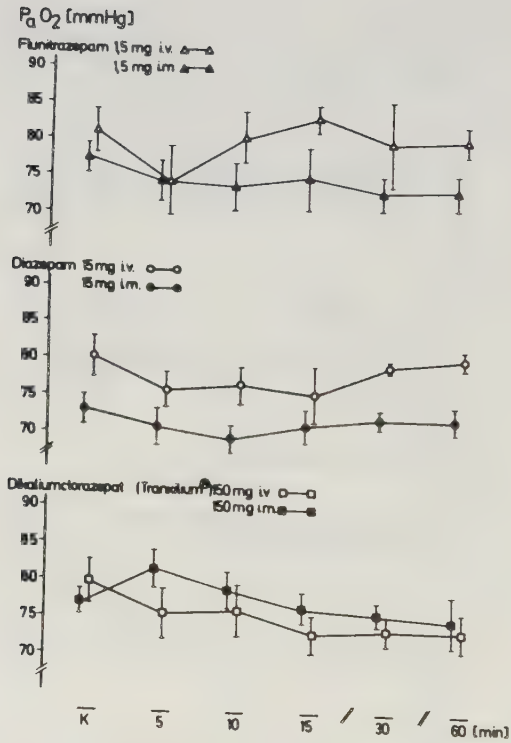


Abb. 14

Veränderungen des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes (PaO_2) nach intravenöser und intramuskulärer Applikation von 1,5 mg Flunitrazepam, 15 mg Diazepam und 150 Diklinalchlorazepat.

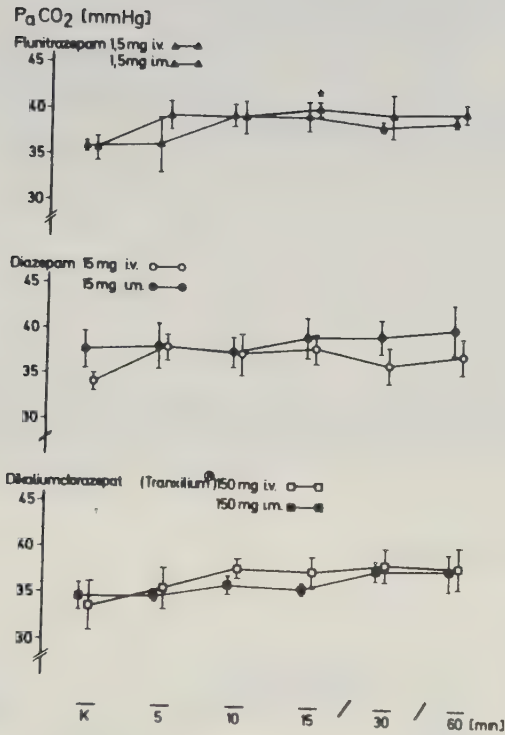


Abb. 15

Veränderungen des arteriellen Kohlendioxidpartialdruckes (PaCO_2) nach intravenöser und intramuskulärer Applikation von 1,5 mg Flunitrazepam, 15 mg Diazepam und 150 mg Dikaliumclorazepat.

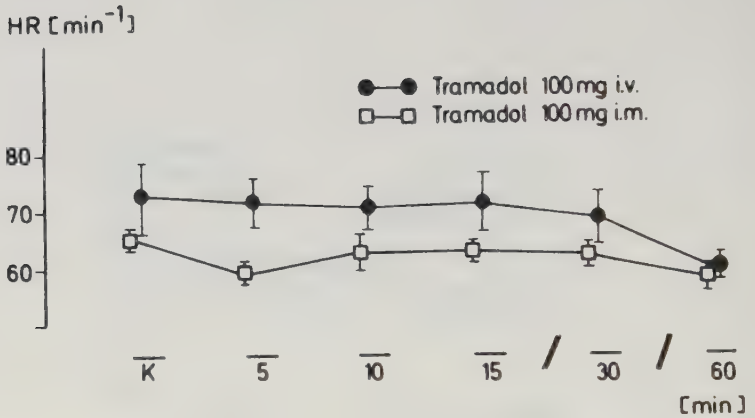


Abb. 16

Veränderungen der Herzfrequenz (HR) nach intravenöser und intramuskulärer Applikation von 100 mg Tramadol.

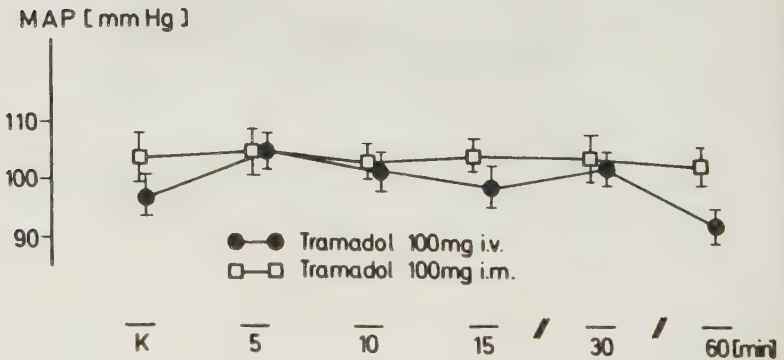


Abb. 17

Veränderungen des arteriellen Mitteldruckes (MAP) nach intravenöser und intramuskulärer Applikation von 100 mg Tramadol.

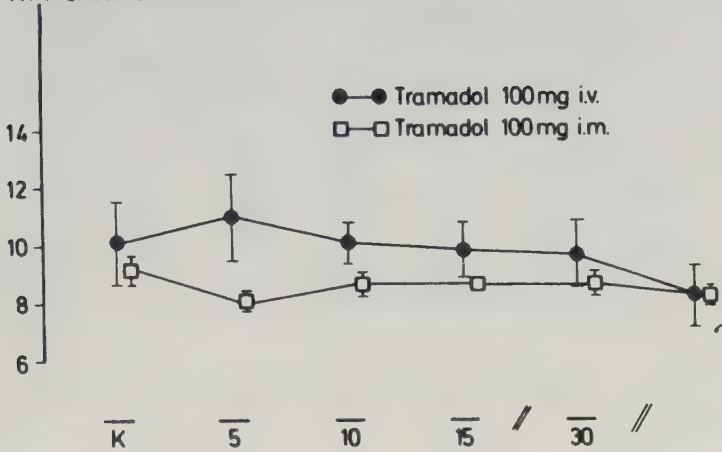
RPP[HR x SAP x 10⁻³]

Abb. 18

Veränderungen des RPP (Syst. art. Druck x HR) nach intravenöser und intramuskulärer Applikation von 100 mg Tramadol.

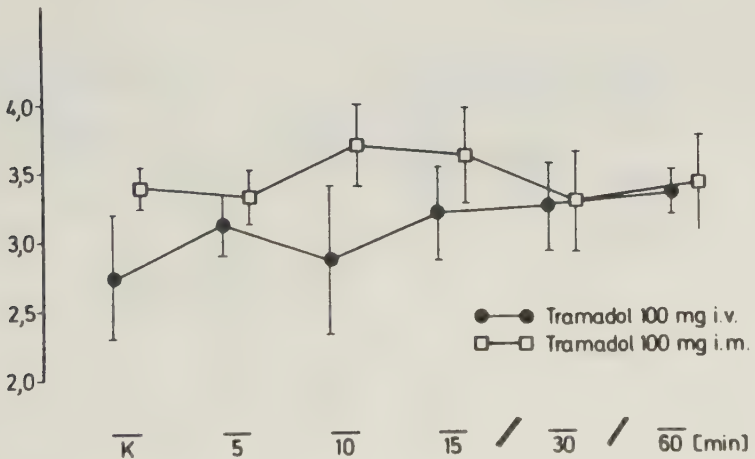
CI [l/m²]

Abb. 19

Veränderungen des Cardialen Index (CI) nach intravenöser und intramuskulärer Applikation von 100 mg Tramadol.

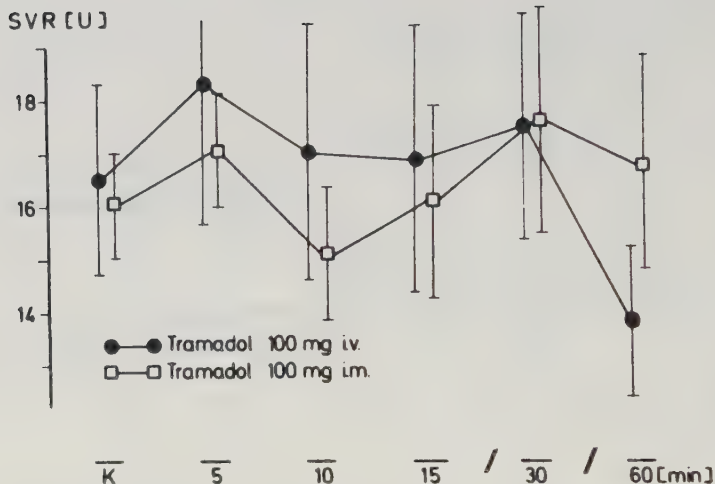


Abb. 20

Veränderungen des peripheren Gefäßwiderstandes (SVR) nach intravenöser und intramuskulärer Applikation von 100 mg Tramadol.

PAP [mm Hg]

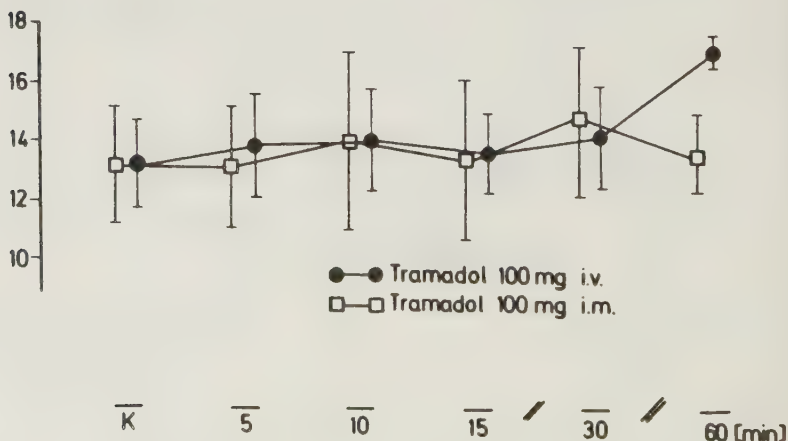


Abb. 21

Veränderungen des pulmoarteriellen Mitteldruckes (PAPm) nach intravenöser und intramuskulärer Applikation von 100 mg Tramadol.

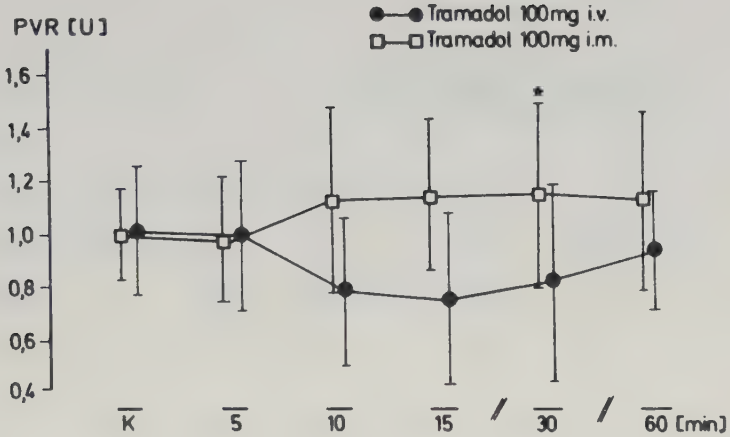


Abb. 22

Veränderungen des pulmonalen Gefäßwiderstandes (PVR) nach intravenöser und intramuskulärer Applikation von 100 mg Tramadol.

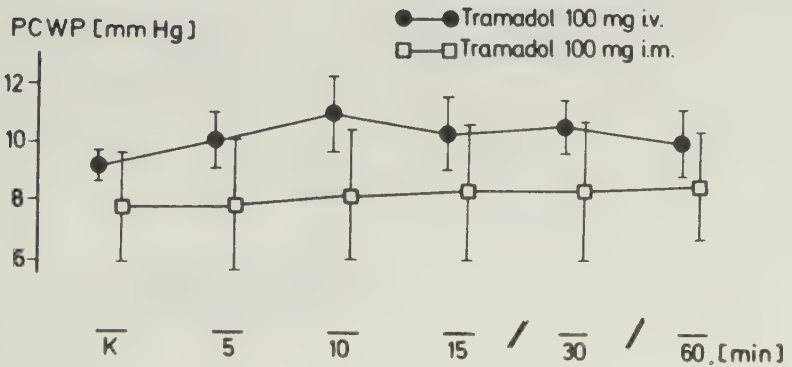


Abb. 23

Veränderungen des pulmocapillären Verschlussdruckes (PCWP) nach intravenöser und intramuskulärer Applikation von 100 mg Tramadol.

RAP [mm Hg]

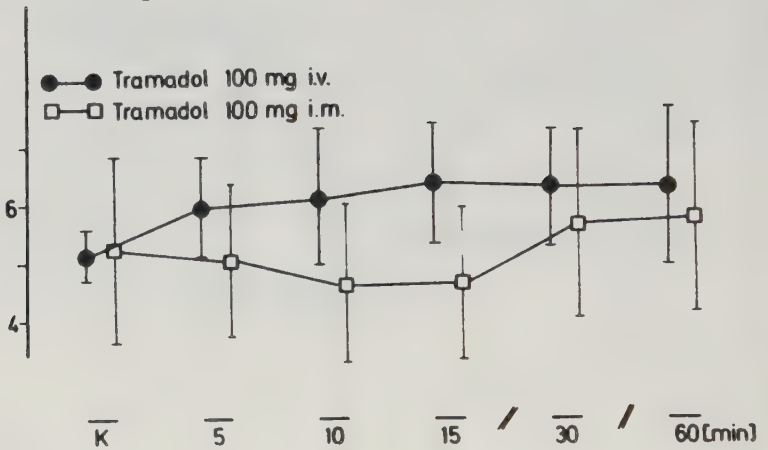


Abb. 24

Veränderungen des Druckes im rechten Vorhof (RAP) nach intravenöser und intramuskulärer Applikation von 100 mg Tramadol.

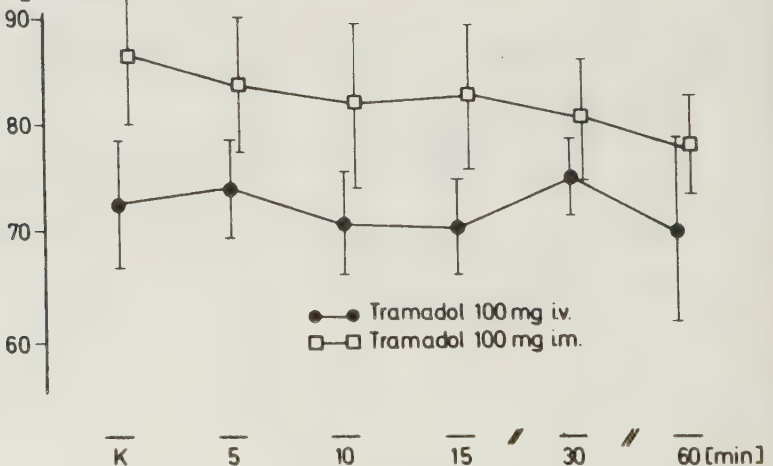
PaO₂ (mmHg)

Abb. 25

Veränderungen des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes (PaO₂) nach intravenöser und intramuskulärer Applikation von 100 mg Tramadol.

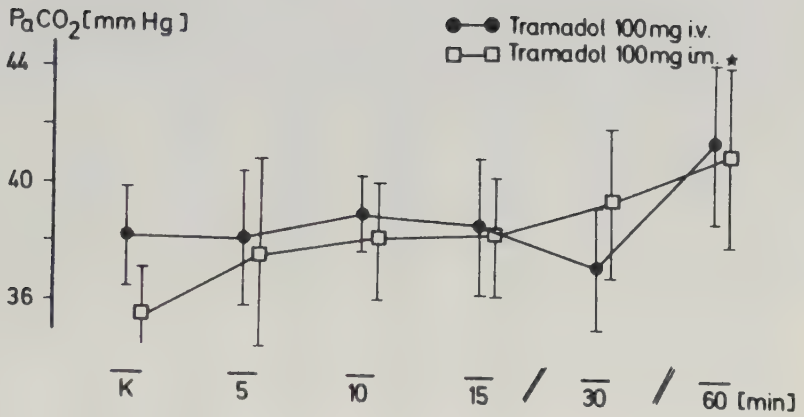


Abb. 26

Veränderungen des arteriellen Kohlendioxidpartialdruckes (PaCO_2) nach intravenöser und intramuskulärer Applikation von 100 mg Tramadol.

	K	5'	10'	15'	30'	60'
HR	69,60 ±2,11	71,20 ±3,46	72,60 ±3,59	71,00 ±3,59	70,40 ±1,97	68,00 ±1,70
MAP	105,80 ±2,24	97,40 ±3,40	92,60 ±2,85	94,40 ±7,03	96,40 ±6,82	98,80 ±6,28
RPP	11,35 ±1,08	10,40 ±1,04	9,93 ±1,40	9,68 ±1,25	10,32 ±1,10	11,51 ±0,97
CI	3,15 ±0,41	3,09 ±0,40	3,02 ±0,24	2,95 ±0,29	3,15 ±0,15	3,29 ±0,23
BVR	16,37 ±1,43	16,52 ±1,46	15,54 ±0,93	16,06 ±0,40	16,00 ±1,18	15,04 ±0,91
PAPm	16,40 ±0,75	13,80 ±1,80	13,20 ±1,74	13,86 ±1,53	16,00 ±1,15	16,40 ±1,21
PVR	0,96 ±0,27	1,18 ±0,44	0,94 ±0,41	1,22 ±0,57	1,23 ±0,39	1,28 ±0,41
PCWP	8,00 ±0,95	8,60 ±0,93	8,60 ±1,17	8,00 ±1,14	9,80 ±0,58	9,00 ±0,71
RAP	4,83 ±1,30	5,16 ±0,86	4,83 ±1,33	5,00 ±1,50	5,66 ±0,92	5,16 ±0,87
PaO ₂	81,48 ±3,09	74,28 ±4,56	80,30 ±3,54	83,90 ±1,78	79,63 ±5,88	80,09 ±2,09
PaCO ₂	35,70 ±1,23	39,30 ±1,46	39,27 ±1,55	40,27 ±0,35	39,70 ±2,48	40,03 ±0,85

Tabelle 1

1,5 mg Flunitrazepam i.v.

Mittelwerte mit SEM* ($\bar{x} \pm \text{SEM}$)

*SEM = Standard error of the mean

	K	5'	10'	15'	30'	60'
HR	68,00 ±6,79	61,50 ±7,96	62,25 ±6,20	63,50 ±3,92	67,00 ±1,08	62,00 ±2,27
MAP	107,75 ±6,27	104,00 ±6,28	103,50 ±5,95	99,50 ±6,13	95,00 ±3,08	97,00 ±1,87
RPP	10,62 ±1,17	9,38 ±1,41	9,70 ±0,77	9,80 ±0,61	9,42 ±0,21	8,55 ±0,68
CI	3,30 ±0,63	3,25 ±0,54	3,02 ±0,41	2,97 ±0,51	3,36 ±0,45	3,16 ±0,45
SVR	15,09 ±2,81	16,48 ±3,56	16,24 ±2,46	16,32 ±2,68	13,77 ±1,69	15,50 ±1,88
PAPm	16,80 ±1,43	17,50 ±1,65	16,00 ±1,29	16,30 ±1,84	17,50 ±1,89	17,50 ±2,02
PVR	0,80 ±0,03	1,02 ±0,12	0,94 ±0,23	0,90 ±0,17	1,01 ±0,05	1,06 ±0,13
PCWP	10,00 ±1,08	9,75 ±0,62	8,81 ±0,85	9,75 ±0,62	8,11 ±1,10	7,85 ±0,91
RAP	6,00 ±1,08	6,25 ±1,31	6,50 ±0,64	6,52 ±0,95	7,12 ±1,08	6,07 ±0,71
PaO ₂	77,45 ±2,19	74,47 ±2,84	73,77 ±3,35	75,02 ±4,32	72,92 ±1,28	73,37 ±1,21
PaCO ₂	35,42 ±0,58	36,10 ±3,05	38,92 ±1,28	39,00 ±1,61	38,05 ±0,51	38,65 ±0,62

Tabelle 3

1,5 mg Flunitrazepam i.m.

Mittelwerte mit SEM* (x ± SEM)

*SEM = Standard error of the mean

	K	5'	10'	15'	30'	60'
MR	82,00	79,40	77,00	74,40	75,20	70,80
	±5,92	±6,25	±3,77	±3,36	±3,32	±4,47
MAP	10,36	95,40	98,40	105,00	102,20	105,80
	±6,95	±6,58	±7,38	±6,45	±7,61	±8,33
RPP	10,30	9,00	9,20	8,70	9,40	8,70
	±1,20	±1,04	±0,76	±0,74	±0,64	±0,99
CI	3,55	3,43	3,30	3,37	3,25	3,45
	±0,06	±0,10	±0,12	±0,13	±0,23	±0,22
SVR	15,31	14,76	15,58	16,00	16,27	15,91
	±1,16	±1,44	±1,35	±1,04	±1,21	±1,56
PAPm	12,80	12,80	14,40	16,00	16,20	15,00
	±1,94	±2,02	±2,62	±1,95	±1,02	±1,14
PVR	0,82	0,89	1,21	1,31	1,33	1,01
	±0,20	±0,38	±0,35	±0,25	±0,27	±0,23
PCWP	7,40	7,00	7,00	8,00	8,20	8,60
	±1,21	±0,32	±0,84	±1,14	±1,16	±1,17
RAP	5,20	4,60	4,80	5,80	5,20	5,20
	±1,32	±0,92	±0,80	±0,96	±1,06	±0,96
PaO ₂	80,20	75,80	76,64	75,50	79,24	80,28
	±2,73	±2,24	±2,59	±3,70	±0,42	±0,94
PaCO ₂	34,12	38,06	37,44	38,12	36,42	37,58
	±1,08	±1,61	±2,26	±1,66	±2,02	±2,03

Tabelle 4

15 mg Diazepam i.v.

Mittelwerte mit SEM* (x ± SEM)

*SEM = Standard error of the mean

	K	5'	10'	15'	30'	60'
HR	69,80 ±4,38	63,30 ±1,49	65,30 ±2,62	68,25 ±4,49	68,25 ±4,00	66,50 ±4,17
MAP	112,80 ±7,21	112,50 ±6,43	111,50 ±6,19	105,50 ±8,50	105,80 ±6,76	104,50 ±5,54
RPP	10,90 ±1,37	9,87 ±0,99	10,05 ±1,08	10,00 ±1,50	10,00 ±1,35	9,32 ±1,17
CI	3,21 ±0,29	3,08 ±0,19	3,07 ±0,10	3,07 ±0,38	2,91 ±0,37	3,04 ±0,37
SVR	18,34 ±2,14	19,20 ±2,48	19,91 ±1,91	18,60 ±3,57	18,88 ±3,12	18,19 ±3,18
PAPm	15,50 ±1,89	14,50 ±1,93	14,50 ±2,50	14,00 ±1,95	14,52 ±2,78	13,51 ±2,32
PVR	1,14 ±0,23	0,92 ±0,30	1,03 ±0,25	0,81 ±0,17	1,03 ±0,27	0,86 ±0,13
PCWP	8,75 ±0,75	9,25 ±0,47	8,75 ±0,85	9,25 ±0,75	8,25 ±0,75	7,50 ±0,64
RAP	6,25 ±0,24	5,24 ±0,62	5,51 ±0,51	5,49 ±0,64	5,93 ±0,91	5,76 ±0,48
PaO ₂	73,10 ±2,93	70,70 ±2,35	69,52 ±3,06	71,33 ±2,17	72,25 ±1,28	72,23 ±1,63
PaCO ₂	37,75 ±2,02	38,17 ±2,57	37,45 ±1,71	39,77 ±2,29	39,20 ±1,93	40,02 ±2,82

Tabelle 5

1,5 mg Diazepam i.m.

Mittelwerte mit SEM* (x ± SEM)

*SEM = Standard error of the mean

	K	5'	10'	15'	30'	60'
HR	77,33 ±5,13	78,33 ±6,41	79,00 ±5,45	77,33 ±6,05	79,60 ±5,74	71,67 ±5,10
MAP	106,17 ±5,29	102,17 ±4,21	96,83 ±2,93	101,50 ±5,14	101,50 ±4,99	98,50 ±3,25
RPP	11,58 ±1,02	11,23 ±1,04	11,72 ±1,13	11,40 ±1,10	10,33 ±0,76	9,55 ±0,95
CI	2,90 ±0,31	2,92 ±0,30	3,05 ±0,41	2,73 ±0,26	3,06 ±0,28	2,93 ±0,20
SVR	19,44 ±2,33	18,72 ±2,32	16,75 ±1,87	19,63 ±2,51	17,28 ±1,96	17,08 ±1,66
PAPm	13,67 ±1,45	13,17 ±1,74	12,67 ±1,15	12,67 ±0,92	14,33 ±1,26	12,67 ±1,50
PVR	1,23 ±0,43	1,16 ±0,23	1,13 ±0,23	1,10 ±0,34	1,22 ±0,35	1,34 ±0,33
RCWP	6,83 ±1,01	7,00 ±1,39	6,67 ±1,23	6,83 ±1,08	7,50 ±0,76	6,33 ±0,84
RAP	4,83 ±0,60	4,33 ±0,66	5,05 ±0,85	4,08 ±0,68	4,16 ±0,60	5,83 ±0,79
PaO ₂	79,68 ±2,99	75,73 ±3,58	76,22 ±3,58	73,18 ±2,84	73,82 ±2,11	73,58 ±2,49
PaCO ₂	33,52 ±2,65	35,67 ±2,16	37,92 ±1,08	37,48 ±1,62	38,55 ±1,81	38,28 ±2,28

Tabelle 6

150 mg Dikaliumclorazepat i.v.
Mittelwerte mit SEM* (x ± SEM)
*SEM = Standard error of the mean

	K	5'	10'	15'	30'	60'
HR	65,75 ±2,95	62,75 ±2,25	61,75 ±2,46	62,76 ±3,01	62,28 ±2,81	60,71 ±3,81
MAP	110,50 ±2,25	111,25 ±3,40	110,5 ±2,75	109,25 ±1,93	103,50 ±4,03	97,25 ±3,32
RPP	10,17 ±0,33	9,72 ±0,65	10,32 ±0,53	10,51 ±0,75	8,70 ±0,37	8,45 ±0,77
CI	3,26 ±0,18	3,02 ±0,18	3,38 ±0,18	3,28 ±0,24	3,15 ±0,27	2,92 ±0,14
SVR	18,44 ±0,79	20,34 ±0,83	17,88 ±0,91	18,22 ±1,14	18,14 ±0,98	18,07 ±0,91
PAPm	14,25 ±1,93	13,50 ±1,50	13,26 ±1,10	13,02 ±0,91	14,78 ±2,21	14,25 ±1,31
PVR	0,92 ±0,17	1,03 ±0,08	0,97 ±0,07	1,22 ±0,07	1,25 ±0,22	1,21 ±0,18
PCWP	8,75 ±1,10	7,78 ±1,00	7,26 ±1,11	7,77 ±1,15	7,51 ±1,04	7,76 ±0,62
RAP	5,00 ±0,81	4,75 ±0,47	4,51 ±0,64	4,76 ±0,62	4,27 ±0,75	5,11 ±0,41
PaO ₂	77,13 ±1,43	81,67 ±2,31	79,10 ±2,45	76,75 ±2,01	75,95 ±1,67	75,27 ±3,39
PaCO ₂	34,60 ±1,57	34,70 ±0,64	36,05 ±1,02	35,60 ±0,60	37,57 ±1,15	37,37 ±2,02

Tabelle 7

150 mg Dikaliumclorazepat i.m.
Mittelwerte mit SEM* (x ± SEM)

*SEM = Standard error of the mean

	K	5'	10'	15'	30'	60'
HR	64,80 ±1,93	58,80 ±1,21	62,80 ±2,63	63,00 ±1,30	62,60 ±1,75	59,00 ±1,64
MAP	103,20 ±4,04	105,80 ±3,73	103,80 ±2,99	104,40 ±3,53	104,20 ±4,62	103,60 ±4,30
RPP	9,28 ±0,49	8,17 ±0,23	8,83 ±0,40	8,86 ±0,07	8,86 ±0,47	8,29 ±0,23
CI	3,39 ±0,16	3,32 ±0,20	3,70 ±0,30	3,62 ±0,35	3,28 ±0,36	3,41 ±0,35
SVR	16,07 ±1,02	17,13 ±1,11	15,16 ±1,31	16,05 ±1,86	17,73 ±2,16	16,74 ±2,07
PAPm	15,20 ±2,06	15,00 ±1,92	16,00 ±3,08	15,40 ±2,79	16,80 ±2,75	15,60 ±1,29
PVR	1,00 ±0,17	0,96 ±0,26	1,11 ±0,34	1,12 ±0,29	1,15 ±0,36	1,13 ±1,35
PCWP	7,60 ±2,11	7,80 ±2,27	8,20 ±2,27	8,40 ±2,56	8,42 ±2,46	8,50 ±1,94
RAP	5,20 ±1,59	5,00 ±1,30	4,60 ±1,36	4,60 ±1,36	5,60 ±1,63	5,70 ±1,60
PaO ₂	85,74 ±5,80	83,58 ±5,29	82,34 ±6,23	83,18 ±5,27	81,28 ±4,08	79,12 ±3,72
PaCO ₂	35,54 ±1,67	37,42 ±3,54	38,10 ±2,09	38,28 ±2,19	39,68 ±2,61	41,10 ±3,38

Tabelle 8

100 mg Tramadol i.m.

Mittelwerte mit SEM* (x ± SEM)

*SEM = Standard error of the mean

5. DISKUSSION

5.1. Risiko des Eingriffs bei an KHK-erkrankten Patienten

Das starke Ansteigen von Erkrankungen der Koronarien, an deren Folgen in der Bundesrepublik Deutschland über 160,000 Menschen jährlich sterben (95), hat das Problem der Sauerstoffversorgung des Herzens und ihre Abhängigkeit von der Hämodynamik für den Anästhesisten zu einem wichtigen Bestandteil seiner Überlegungen werden lassen - sowohl was die Narkose als auch was das perioperative Umfeld wie Prämedikation angeht. Dabei wird der Anästhesist ständig mehr mit dieser Krankheit konfrontiert werden, und zwar nicht nur an den Zentren, wo sich die Patienten einer aortokoronaren Bypassoperation unterziehen, sondern, bedingt durch die steigende Durchsetzung der Bevölkerung mit solchen Patienten, auch bei allgemeinchirurgischen Eingriffen; und er wird sich auf deren erhöhtes perioperatives Risiko einstellen müssen.

So kommt Rowe (84) im Augustheft 1984 der Zeitschrift "Anesthesiologie" in einem Übersichtsartikel zum Problem Anästhesie und Koronardurchblutung zu folgendem Schluß: "Jeder männliche Erwachsene - auch wenn er keinerlei Symptome einer kardiovaskulären Erkrankung zeigt - muß behandelt werden wie ein Patient mit einer gewissen Koronarsklerose" und weiter: "Personen mit Symptomen eines undefinierten Schweregrads einer Koronarinsuffizienz müssen prophylaktisch als sichere Koronarkranke eingeordnet werden".

Die koronare Herzkrankheit kann man definieren als Mißverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot des Herzens, wobei der Bedarf im wesentlichen von der Belastung und das Angebot von der Koronardurchblutung abhängig ist (55).

Es muß also das Primärziel bei der Betreuung von zur Operation anstehenden Koronarkranken sein, ein größeres Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot zu vermeiden oder es sogar zu vermindern.

Im Vordergrund steht bei diesen Risikopatienten neben der Wahl des Narkoseverfahrens die entsprechende präoperative Betreuung mit der Wahl der geeigneten Tranquilizer und Analgetika zur Prämedikation. Die dazu verwendeten Präparate sollen keine medikamentspezifische Wirkung auf einzelne Kreislaufparameter, die den myokardialen Sauerstoffverbrauch steigern könnten, besitzen. Ausserdem sollen sie keine Nebenwirkungen auf die Atmung ausüben, da eine Hypoventilation mit erniedrigtem arteriellen PO_2 zu einer weiteren Sauerstoffunterversorgung des Myokards führen kann, Hyperventilation mit pH-Verschiebung hingegen die Sauerstoffutilisation verschlechtert.

Alle Störungen der Herzkreislauffunktion, die präoperativ durch Angst, Schmerz und Erregung mit nachfolgender gesteigerter Katecholaminausschüttung hervorgerufen werden können, beeinflussen das Verhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot des Herzens ungünstig. Während jedoch ein gesundes Herz und Koronarsystem bei Kreislaufbelastungen über einen voll ausreichenden Kompensationsmechanismus verfügt, kann jede noch so kleine Störung beim Patienten mit eingeschränkter Koronarreserve zu Decompensationserscheinungen führen (77).

Das erhöhte Risiko von Koronarkranken mit erhöhter perioperativer Mortalität und erhöhtem Infarktrisiko wird von Mattingly und Tarhan et al. (62) zwischen 6.6 % und 7,4 % angegeben, Arkins et al. (5) kommen in ihren

Untersuchungen sogar auf einen Wert von 22 %. Ebenso konnten Lowenstein (56) bzw. Paravicini und Götz (72) in ihren Studien über KHK Patienten nachweisen, daß die Toleranzbreite bei diesen Patienten gegenüber perioperativem Streß vermindert ist.

Der Koronarkranke muß daher schon präoperativ vor Erregung und Schmerzen mit all den eventuellen deletären Folgen geschützt werden, und zwar neben der präoperativen Visite mit psychischer Betreuung mit den entsprechenden Tranquilizern und, bei Bedarf, Analgetika.

Der Sedierungszustand in der Prämedikation darf jedoch nicht auf Kosten einer respiratorischen und kardiozirkulatorischen Depression erreicht werden.

In Anbetracht der hohen und immer noch steigenden Anzahl an Koronarkranken, deren optimale perioperative Versorgung den Einsatz von nebenwirkungsarmen Tranquilizern und Analgetika verlangt, gibt es bisher kaum gut dokumentierte Untersuchungen, die sich mit den Auswirkungen der Tranquilizer Flunitrazepam, Diazepam, Dikaliumclorazepat und des Analgetikums Tramadol in den in der Prämedikation üblichen Dosierungen auf Hämodynamik und Blutgase bei KHK-Patienten befassen.

Der Zweck dieser Arbeit war es also, herauszufinden, ob Flunitrazepam, Diazepam, Dikaliumclorazepat und Tramadol bei i.v. und i.m. Gabe in ihren Nebenwirkungen auf das Herzkreislaufsystem und die Atmung die Verwendung bei Koronarkranken in der Prämedikation erlauben. Dabei wurden die Untersuchungen an Patienten mit angiographisch gesicherter 2 - 3 Gefäßerkrankung durchgeführt und die für die Beeinflussung des Sauerstoffbedarfs des Herzens relevanten Parameter erfaßt.

5.2. Bewertung der Veränderungen von Hämodynamik und Blutgasen und deren Vergleich mit bisherigen Studien

Die Ergebnisse zeigen, daß keines der untersuchten Präparate - Flunitrazepam, Diazepam, Dikaliumclorazepat und Tramadol - bei intravenöser und intramuskulärer Applikation in den verabreichten Dosen klinisch relevante Nebenwirkungen bei der Hämodynamik und den Blutgasen hervorruft. Bei der Dosierung der Medikamente dienten die in der Prämedikation gebräuchlichen Dosen, die bei allgemeinchirurgischem Krankengut zum Einsatz kommen, als Vorlage.

Flunitrazepam wurde bei intravenöser und intramuskulärer Applikation in einer Dosierung von 1,5 mg verabreicht. Diazepam wurde aufgrund von Vergleichsstudien von Haefely et al. (36) und Stovner et al. (97) über Äquivalenzdosen von Flunitrazepam und Diazepam in der zehnfachen Menge appliziert, nämlich 15 mg. Da bisher keine Studien über Äquivalenzdosen zwischen Flunitrazepam und Diazepam einerseits und Dikaliumclorazepat andererseits vorliegen, wurde Dikaliumclorazepat in der in der Prämedikation gebräuchlichen Dosis von 150 mg gegeben. Nach Meinung verschiedener Untersucher (23, 91), die die Wirkung von Dikaliumclorazepat bei allgemeinchirurgischen Patienten erforschen, liegt die optimale Dosierung von Dikaliumclorazepat bei 100 - 150 mg 60 - 90 Minuten vor der Narkoseeinleitung, je nach der individuellen Ausprägung des präoperativen Unruhe- und Angstzustandes.

Tramadol wurde in einer Menge von 100 mg gegeben. So hatte nach einer Studie von Schenck und Arend (87), die an insgesamt 633 Patienten mit akuten oder chronischen Schmerzen durchgeführt wurde, Tramadol in der Dosierung von 50 - 150 mg bei i.v. und i.m. Anwendung in etwa

90 % der Fälle einen guten bis sehr guten analgetischen Effekt. Zwischen der Wirksamkeit nach i.v. und i.m. Injektion ließ sich dabei kein Unterschied erkennen.

Rechnet man die in dieser Arbeit verwendeten Dosen auf das durchschnittliche Körpergewicht der Probanden von 78,3 kg um, so kommt man bei den einzelnen Medikamenten auf folgende Dosierungen:

Flunitrazepam:	0,019 mg/kg KG
Dikaliumclorazepat:	1,91 mg/kg KG
Diazepam:	0,19 mg/kg KG
Tramadol	1,27 mg/kg KB

Beim Betrachten der Meßergebnisse sieht man, daß alle Kontrollwerte, ausgenommen der arterielle Mitteldruck (MAP) und der mittlere pulmoalarterielle Druck (PAPm), die sich bei der Flunitrazepam und Diazepamgruppe im oberen grenzwertigen Normbereich befinden, Normalwerte darstellen.

5.2.1. Flunitrazepam

Der MAP fällt nach Flunitrazepam i.v. bis zum 10. Minutenwert statistisch signifikant um 12,4 % von 105,8 mm Hg auf 92,6 mm Hg, und steigt danach wieder in die Nähe des Ausgangswertes an. Der Wert von 92,6 mm Hg liegt dabei noch voll im mittleren Normbereich - 70-105 mm Hg (67). Eine stärkere Hypotension unter normale Mitteldrucke wäre für Koronarkranke gefährlich, da sie die Koronarperfusion kritisch reduzieren kann (106).

Diese unsere Beobachtung steht im Einklang mit den Untersuchungen von de Castro et al. (10) und Haldemann et al. (38), jedoch im Gegensatz zu denen von Seitz et

al. (89), Morel et al. (66) und Tarnow et al. (100), die Flunitrazepam in einer Dosierung von 0,03 mg/kg KG zur Narkoseeinleitung bei koronarchirurgischen Patienten benutzten und eine stärkere Tendenz zur Hypotension feststellten.

Die Herzfrequenz (HR) bleibt dabei zum 10-Minutenwert relativ stabil, und steigt ähnlich wie bei den Untersuchungen von Freuchen et al. (27), Rifat (81) und Henart et al. (40) nur geringfügig um 4 % von 69 auf 72 Schläge/min über den Meßzeitraum an. Es ist also kein starkes kompensatorisches Ansteigen der HR zu beobachten, was einen erhöhten Sauerstoffbedarf des Herzens und für Koronarkranke deletäre Folgen nach sich ziehen kann (55). Gering ausgeprägte tachykarde (14, 103) und bradykarde (10, 31, 97) Zustände werden in der Literatur gleichhäufig beschrieben.

Nur leicht fällt dabei der periphere Widerstand (SVR) ab (-5 %). Diese Befunde stimmen mit denen von Haldemann et al. (38) und Hennart et al. (40) überein, die ebenfalls über einen mäßigen Abfall des arteriellen Mitteldruckes bei praktisch unverändertem peripheren Widerstand und konstanter Herzfrequenz berichten. Dagegen kommt es bei Coleman et al. (14), bzw. Rifat und Bolomey (81) zu einer deutlichen Abnahme des SVR (-20 %).

Der Kardiale Index (CI), als Maß für das Herzminutenvolumen bezogen auf die Körperoberfläche, zeigt über den Meßzeitraum nur diskrete Schwankungen um den Ausgangswert.

Da das RPP (Produkt aus systolischem Blutdruck und HR), das nach Gobel und Mitarbeiter (33) klinisch recht gut mit dem myokardialen Sauerstoffverbrauch korreliert,

ebenfalls zum 10-Minutenwert um 12 % sinkt, spricht der mäßige Abfall des MAP über die Verringerung der Nachlast eher für eine Verbesserung der myokardialen Sauerstoff-situation.

Sowohl der pulmoarterielle Mitteldruck, der zur 10. Minute um 18 % abfällt, als auch der pulmonale Gefäßwiderstand, der zwischen der 30. und 60. Minute deutlich ansteigt, zeigen zwar statistisch signifikante, doch durch ihr Verbleiben im Normbereich klinisch nicht relevante Veränderungen.

Nur bei sehr stark eingeschränkter Herz-Kreislauffunktion, also bei Klappenvitien, bzw. bei Myokardinsuffizienz, die am Rande der Dekompensation stehen, könnte die medikamentös induzierte Erhöhung des PVR eine ungünstige Rolle spielen.

Der pulmocapilläre Widerstand (PCWP) zeigt zum 30-Minutenwert einen signifikanten Anstieg von 8 mm Hg auf 9,8 mm Hg. Da der PCWP den linksventrikulären enddiastolischen Druck repräsentiert, gibt er Auskunft über die Größe der Vorlast und der Linksherzfunktion. Ein erhöhter Wert über 13 mm Hg mag ankündigen, daß der linke Ventrikel sich während der Systole nicht mehr vollständig entleert und sich das enddiastolische Volumen erheblich vergrößert. Da zum 30-Minutenwert auch der Druck im rechten Vorhof (RAP) signifikant von 4,8 mm Hg auf 5,7 mm Hg steigt, ergibt sich auf den ersten Blick der Eindruck einer beginnenden myokardialen Insuffizienz. Betrachtet man jedoch die Absolutwerte von 5,7 mm Hg beim RAP (Grenzwert 10 mm Hg) und 9,8 mm Hg beim PCWP (Grenzwert 13 mm Hg), so zeigt sich, daß sich die beiden Werte im mittleren Normbereich befinden und nicht auf eine klinisch bedeutsame Verschlechterung der kardialen Leistung schließen lassen. Dafür spricht auch der über den gesamten Meßzeitraum unveränderte CI.

Bei den Blutgasen ruft Flunitrazepam zum 5-Minutenwert ein mäßiges Abfallen des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes (PaO_2) um 9 % von 81 mm Hg auf 74 mm Hg hervor, das sich bis zum Ende des Meßzeitraums wieder leicht verringert. Schmitz et al. (88) dagegen konnten beobachten, daß Flunitrazepam bereits in der geringen Dosierung von 0,5 mg i.v. einen deutlichen atemdepressorischen Effekt besitzt, der nach 1 mg noch stärker ausgebildet ist, und über 20 Minuten anhält. Eine deutliche respiratorische Azidose mit Abnahme des PaO_2 von 86 mm Hg auf 68 mm Hg stellten auch Tarnow et al. (100) bei ihren Untersuchungen über Flunitrazepam i.v. - Dosierung 0,015 mg/kg KG - bei koronarerkranktem Patientengut fest. Ebenso beobachteten Doenicke et al. (21) "deutliche" Blutgasveränderungen nach 0,5, 1,0 und 2,0 mg Flunitrazepam i.v. bei gesunden männlichen Probanden.

Der PaO_2 fällt dabei stark ab und erreicht sein Minimum etwa in der 3. Minute nach Injektion. Die Veränderungen der Blutgase werden von Doenicke (21) als dosisunabhängig beschrieben. Vontin et al. (105) fanden dagegen bei ihren Patienten, denen sie zur Narkoseeinleitung 0,5 - 2 mg Flunitrazepam i.v. injizierten, nur eine geringfügige Atemdepression. Dies ist klinisch nur von untergeordneter Bedeutung und stimmt mit den Ergebnissen dieser Arbeit überein. Zu ähnlichen Resultaten kamen auch George et al. (30), bzw. Hack und Stoeckel (35), die ebenfalls nur ein mäßiges Absinken des PaO_2 nach Flunitrazepam beobachten konnte. Berücksichtigt man, daß 7 von 8 Patienten der Flunitrazepam i.v. - Gruppe nach 5 - 10 Minuten einschliefen, und bei den Untersuchungen von Snyder et al. (93) über die hämodynamischen und Blutgasveränderungen während des Schlafes ein ähnliches Abfallen des PaO_2 wie in dieser Studie registriert wurde, so läßt sich als Mitursache für die mässige atem-

depressorische Wirkung von 1,5 mg Flunitrazepam i.v. der Sedierungs- und Schlafzustand der Patienten diskutieren. Man wird daher dem kardial gefährdeten Patienten stets - zumal bei Anwendung von Medikamenten mit potentiellen atemdepressorischen Nebenwirkungen - eine O_2 -Insufflation oder Maske zukommen lassen, um so einer Gewebshypoxie vorzubeugen.

Der arterielle Kohlendioxidpartialdruck ($PaCO_2$) zeigt in dieser Untersuchung über den gesamten Meßzeitraum einen kontinuierlichen Anstieg um 12 %, der keine Korrelation zum initialen kurzfristigen Abfall des PaO_2 erkennen läßt. Andere Autoren wie Clarke et al. (12), Benke et al. (7) fanden hingegen eine Beziehung zwischen PaO_2 -Abfall und $PaCO_2$ -Anstieg, der recht deutlich ausfiel. Was den PaO_2 -Anstieg in dieser Arbeit anbelangt, so bleibt festzustellen, daß der $PaCO_2$ über den gesamten Meßzeitraum nie den Wert von 41 mm Hg überschreitet. Man kann also trotz des 12 %igen Anstiegs nicht von einer klinisch bedeutsamen Atemdepression sprechen, sondern von einer eher diskreten Hypoventilation, als deren Mitursachen wohl auch der induzierte Schlaf- und Sedierungszustand zu postulieren ist (6, 93). Damit übereinstimmend stellten Ungerer et al. (103) und de Castro et al. (10) sowie Boileau (8) und Morel (66), die Flunitrazepam zur Narkoseeinleitung bei kardiochirurgischen Patienten anwandten, ebenfalls nur eine geringfügige Atemdepression fest.

Bei der Injektion von Flunitrazepam wurde jedoch streng darauf geachtet, das Präparat langsam im Verlauf einer Minute intravenös zu applizieren. In zwei orientierenden Versuchen zur Dosisfeststellung konnte nämlich bei zu schneller Injektion des Medikamentes - 1/2 Minute - eine kurzdauernde Atemdepression beobachtet werden, die eine

kurzzeitige O_2 -Beatmung erforderte. Ähnliche Erfahrungen machten auch Dieckmann et al. (19) bei zu rascher Verabreichung des Medikaments.

Nach intramuskulärer Applikation von Flunitrazepam lassen sich bis auf MAP, PCWP, RPP und PVR bei allen anderen gemessenen Parametern keine signifikanten, sondern nur diskrete Veränderungen beobachten.

Beim MAP wurde im Vergleich zur i.v. Gabe erst zum 30-Minutenwert eine signifikante Abnahme um 12 % von 107 mm Hg auf 95 mm Hg festgestellt, was als Folge eines anderen Verteilungsmodus bei i.m. Injektion zu diskutieren ist. Der PCWP zeigt zum selben Zeitpunkt und zum 60-Minutenwert einen signifikanten Abfall um 19 % bzw. 21 %. Zur gleichen Zeit nimmt das RPP um 20 % ab. Das läßt den Schluß zu, daß es zu einer Verbesserung der Sauerstoffsituation des Herzens kommt. Günstig für die O_2 -Situation des Herzens ist auch die leichte Abnahme der HR um 9 % über den Meßzeitraum zu bewerten, die eine längere Diastolendauer und folglich eine längere Zeit für die Koronardurchblutung nach sich zieht, zumal der CI dabei nicht negativ beeinflusst wird.

Der PVR steigt zum 60-Minutenwert signifikant an, was ein leichtes Ansteigen des pulmoarteriellen Mitteldruckes (PAPm) nach sich zieht.

Das leichte Abfallen des PaO_2 um 5 % bzw. der Anstieg des $PaCO_2$ um 6 % über den gesamten Meßzeitraum läßt keinen Schluß auf eine klinisch relevante Atemdepression zu und ist wohl als Reaktion des Atemzentrums auf den Sedierungszustand zu werten. Zu ähnlich günstigen Ergebnissen gelangten auch Dölp (20), Kammer et al. (47) und Gaillard et al. (29), die Flunitrazepam intramuskulär in

einer Dosierung von bis zu 2 mg in der Prämedikation verwendeten und dabei keine klinisch relevanten atem- und kreislaufdepressorischen Nebenwirkungen beobachten konnten. Auch Marti und Gumpenberger (60) kamen in ihrer Untersuchung mit 2 mg Flunitrazepam i.m. zu dem Schluß, daß das Präparat in dieser Dosierung die Kreislaufparameter nur unwesentlich verändert.

5.2.2. Diazepam

Diazepam ruft in dieser Studie sowohl nach intravenöser als auch nach intramuskulärer Gabe insgesamt nur moderate Veränderungen bei der Hämodynamik und den Blutgasen hervor. Beim PVR kann zwar nach 15 mg Diazepam i.v. zwischen den 15- und 30-Minuten-Meßzeitpunkten eine statistisch signifikante Zunahme verzeichnet werden, als deren Folge wohl auch der deutliche Anstieg des PAPm zu erklären ist. Zum selben Zeitpunkt treten jedoch bei MAP, CI, HR und PCWP nur geringfügige Schwankungen auf, die nicht auf eine gravierende Beeinträchtigung der Herzfunktion und des myokardialen O_2 -Verbrauchs hinweisen. Ganz im Gegenteil läßt die leichte Abnahme des RPP bei beiden Applikationsarten von Diazepam eher eine verbesserte O_2 -Situation des Herzens vermuten, was Ikram et al. (45) und Cote et al. (16) in ihren Arbeiten bestätigen konnten. Der Einfluß auf den peripheren Widerstand (SVR) nach Diazepam i.v. und i.m. ist wie bei den Untersuchungen von Abel (1), Dalen (18) und Hempelmann (39) nur sehr gering ausgeprägt und ohne klinische Konsequenz.

Die Veränderungen, die das Präparat bei den Blutgasen hervorruft, unterscheiden sich kaum von denen, die Robin et al (83) in ihren Studien während des physiologischen

Schlafes feststellten. Es konnte nämlich ab dem 15-Minutenwert bei 13 von 15 Patienten der Diazepam-Gruppe ein Zustand der Sedierung oder des Schlafes beobachtet werden. Ähnliche Auswirkungen auf die Blutgase fanden auch Cohnen (13), Maspoli (61), Steen et al. (96) bzw. Rao (77), der Diazepam zur Sedierung bei Herzkatheteruntersuchungen einsetzte. Zu anderen Ergebnissen kamen hingegen Clarke und Lyons (12), die Diazepam in einer Dosierung von 0,32 mg/kg KG zur Narkoseeinleitung bei kardiochirurgischem Patientengut anwandten und dabei einen signifikanten Anstieg des PaCO_2 bzw. Abfall des PaO_2 und des arteriellen Blutdruck feststellte.

Übereinstimmend mit den Befunden dieser Arbeit wird auch von Tarnow et al. (100), Jackson (46), Cote et al. (16), Markiewicz (59), Samuelson (86), McCammon et al. (63) und Laepple et al. (53), die Diazepam ebenfalls bei Koronarerkrankten i.v. applizierten und es teilweise in der hohen Dosierung von bis zu 70 mg auch zur Narkoseeinleitung verwendeten, die Stabilität des Präparates in bezug auf das kardiozirkulatorische System hervorgehoben. Andere Untersucher - Ducaillar (22), McClish (64), Rao et al. (77), Khatri (50), Mörsdorf (65), Dalen (18) - setzten Diazepam unter Versuchsbedingungen ein, die sich teilweise deutlich von denen dieser Arbeit unterscheiden. Auch sie kamen zu dem Ergebnis, daß Diazepam nur geringen Einfluß auf die Hämodynamik ausübt.

Tornetta (102) verabreichte das Präparat intramuskulär zur Prämedikation und stellte ebenfalls keine negativen Auswirkungen von Diazepam auf die kardiorespiratorischen Funktionen fest.

5.2.3. Dikaliumclorazepat

Dikaliumclorazepat ruft in einer Dosierung von 150 mg weder bei intravenöser noch bei intramuskulärer Applikation klinisch relevante Nebenwirkungen bei der Hämodynamik des großen und kleinen Kreislaufs und bei den Blutgasen hervor. Nach intravenöser Injektion findet man zum 10-Minutenwert einen statistisch signifikanten Abfall des peripheren Gefäßwiderstandes (SVR), als dessen Ursache bei gleichzeitig nur gering ausgeprägten Änderungen von MAP und HR ein direkter Angriff des Medikamentes auf die periphere Gefäßmuskulatur zu diskutieren ist. Das Absinken des RPP zum 60-Minutenwert um 17 % ist, was die myokardiale O_2 -Situation anbelangt, als positiv zu beurteilen, da der Cardiale Index zum gleichen Zeitpunkt unverändert bleibt und der enddiastolische Druck im linken Ventrikel (PCWP) diskret abnimmt. Ähnlich günstige Auswirkungen auf den myokardialen O_2 -Bedarf zeigt das Präparat nach intramuskulärer Applikation.

Der pulmonale Gefäßwiderstand (PVR) steigt nach Dikaliumclorazepat zwar signifikant, aber innerhalb des Normbereichs an, ist jedoch - ohne sonstige gravierende Nebenwirkungen auf die Hämodynamik - als klinisch bedeutungslos anzusehen.

Ähnlich wie nach Diazepam kann man auch nach Dikaliumclorazepat keine bedeutsame Atemdepression feststellen. Der $PaCO_2$ steigt nach i.v. Gabe mäßig aber stetig über Meßzeitraum an. Ein ähnlicher, nur weniger deutlicher Verlauf des $PaCO_2$ ist nach intramuskulärer Applikation des Präparates zu beobachten. In beiden Fällen übersteigt jedoch der $PaCO_2$ nicht den Wert von 38 mm Hg. Der arterielle PO_2 pendelt nach i.m.-Verabreichung gering-

fällig um den Ausgangswert, nach i.v. Injektion von Dikaliumchlorazepat zeigt sich ein zu vernachlässigendes Absinken des PaO_2 um 7 % über den gesamten Meßzeitraum. Das ebenfalls nur geringfügige Abfallen des MAP und der HR läßt sich als eine Folge des induzierten Sedierungs- und Schlafzustandes diskutieren (45, 93).

In der Literatur wird die Verträglichkeit von Dikaliumchlorazepat im Hinblick auf Hämodynamik und Atmung ähnlich beschrieben wie in dieser Studie. Pfalz (73), der das Präparat bei allgemeinchirurgischen Patienten und Guillen (34), der es bei kardiochirurgischen Patienten jeweils in der Prämedikation anwandte, stellten in ihren Untersuchungen weder eine klinisch bedeutsame Kreislauf- noch eine Atemdepression fest. Auch Ergand et al. (23), Gestin (32), Pinaud et al. (74) Malavaud et al. (57) und Papatheodossiu (70), die Dikaliumchlorazepat intravenös bei koronargesunden und allgemeinchirurgischen Patienten verabreichten, heben in ihren Arbeiten die insgesamt gute Verträglichkeit des Präparates in bezug auf die kardiozirkulatorischen Funktionen und die Atmung hervor.

5.2.4. Tramadol

Das Analgetikum Tramadol bewirkt bei einer Dosierung von 100 mg i.m. weder im großen und im kleinen Kreislauf noch bei den Blutgasen klinisch relevante negative Auswirkungen. Der PaCO_2 zeigt zwar zum 60-Minutenwert einen statistisch signifikanten Anstieg von 35,5 mm Hg auf 41 mm Hg, der arterielle PO_2 sinkt jedoch zum gleichen Zeitpunkt nur diskret ab, so daß man nicht von einer bedeutsamen Atemdepression sprechen kann. Die ebenfalls nach 60 Minuten feststellbare Abnahme des HR und des RPP um 10 % läßt sich als positiv für den myokardialen

Sauerstoffverbrauch bewerten. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten auch Arend et al. (4), die Tramadol ebenso in der Dosierung von 100 mg intramuskulär applizierten, sowie Hogg/Kübler (43), Karsch (49), Friderichs (28), Paravicini und Schöngart (71), bei deren Untersuchungen Tramadol keine atem- und kreislaufdepressive Wirkung aufweist. Auch Rettig und Kropp (79), die ihre Studie bei Koronarerkrankten durchführten, beobachteten wie Vogel et al. (104), die bei 15 Patienten einen atemdepressorischen Effekt, wie er bei Analgetika der Morphingruppe üblich ist, durch Blutgasanalyse ausschließen konnten, keine signifikante Änderung von Atmung, Puls und Blutdruck. Adt et al. (2) setzten Tramadol unter nahezu identischen Versuchsbedingungen wie in dieser Studie, aber intravenös ein und konnten ebenfalls keine charakteristischen Veränderungen der Hämodynamischen Parameter und Blutgaswerte dokumentieren, allenfalls leichte Schwankungen einzelner Meßwerte im physiologischen Bereich.

5.3. Vergleich der Wirkungsstärke der Präparate

Vergleicht man die Wirkungen verschiedener Präparate miteinander, so erhebt sich stets die Frage nach der äquipotenten Dosis. Bei der Dosierung von Flunitrazepam und Diazepam dienten die Untersuchungen von Haefely et al. (36) und Stovner et al. (97), die zwischen Flunitrazepam und Diazepam ein Wirkungsverhältnis von 10 : 1 fanden, als Orientierung. Um einen Vergleich zwischen den Nebenwirkungen von Flunitrazepam und Diazepam ziehen zu können, wurde Diazepam in der zehnfachen Dosis - 15 mg - von Flunitrazepam - 1,5 mg verabreicht. Übereinstimmend mit Tarnow et al. (100) konnte in dieser Arbeit festgestellt werden, daß vor allem bei i.v. Gabe,

Flunitrazepam bei Berücksichtigung des Äquipotenzverhältnisses von 1 : 10 immer noch einen stärkeren Einfluß auf die Blutgase ausübt als Diazepam.

Beim Vergleich zwischen Dikaliumclorazepat und Diazepam lassen sich ähnliche Auswirkungen auf Hämodynamik und Blutgase beobachten, sodaß man, zumindest was diese Studie anbelangt, bei 15 mg Diazepam und 150 mg Dikaliumclorazepat von einer äquipotenten Dosis sprechen kann.

5.4. Folgerungen

Die Veränderungen, die 1,5 mg Flunitrazepam, 15 mg Diazepam und 150 mg Dikaliumclorazepat im großen und kleinen Kreislauf hervorrufen, sind nach intravenöser Gabe gering und nach intramuskulärer Verabreichung ebenso wie nach 100 mg Tramadol i.m. nahezu zu vernachlässigen. Auch die Blutgaswerte verändern sich nur unerheblich, lediglich Flunitrazepam verursacht nach intravenöser Gabe eine geringe Atemdepression, die nach 10 Minuten wieder abgeklungen ist. So wird vor allem die intravenöse Anwendung insbesondere von Flunitrazepam am ehesten auf Intensivstationen, wo eine entsprechende Überwachung der Atemtätigkeit gegeben ist, zur Bekämpfung vor Erregungszuständen in Frage kommen.

Häufiger ist jedoch, abgesehen von der oralen, die intramuskuläre Darreichungsform - insbesondere zur Prämedikation.

Die Pharmakokinetik nach intramuskulärer Injektion scheint nur für Flunitrazepam und Diazepam genauer bekannt zu sein (48). Demzufolge beträgt die Resorptionsrate nach intramuskulärer Applikation verglichen

mit der nach intravenöser nur 60 % und ist stark individuellen und zeitlichen Schwankungen unterworfen. Die höchsten Plasmaspiegel werden nach intramuskulärer Verabreichung nach 30 - 60 Minuten oder später erreicht (58).

So weist auch Schenk in seiner Studie über Tramadol darauf hin, daß bei i.m. Applikation die analgetische Wirkung innerhalb von 30 Minuten eintritt, während sie sich bei i.v. Injektion schneller zeigt - etwa ab der 5. Minute (43).

Man muß wahrscheinlich für alle vier Präparate davon ausgehen, daß bei i.m. Gabe die höchsten Plasmaspiegel im Vergleich zur i.v. Gabe 30 - 60 Minuten später erreicht werden. Dementsprechend gering stellen sich auch die Nebenwirkungen dar:

Alle vier Präparate erweisen sich über den Beobachtungszeitraum als kreislaufneutral und rufen keine klinisch relevante Atemdepression hervor. Für die diskreten Blutdruckschwankungen und die geringe Atemdepression, die zum Teil festgestellt werden konnte, sind als Mitursache die physiologischen Auswirkungen von induzierter Sedierung und Schlaf zu diskutieren (50, 80, 93).

6. ZUSAMMENFASSUNG

Ziel dieser Studie war es, die hämodynamischen Veränderungen und die Blutgasveränderungen nach intravenöser und intramuskulärer Gabe der Tranquilizer Flunitrazepam, Diazepam und Dikaliumchlorazepat bzw. nach i.m. Gabe des Analgetikums Tramadol bei Koronarerkrankten darzustellen und deren Anwendbarkeit bei diesem Patientengut zu überprüfen.

An 51 Patienten mit koronarangiographisch gesicherter 2-3 Gefäßerkrankung, einem Durchschnittsalter von 53,3 Jahren und einem Durchschnittsgewicht von 78,3 kg, die zu einer koronaren Bypassoperation anstanden, wurde die Hämodynamik und die Blutgasveränderungen vor Applikation der Medikamente bzw. 5, 10, 15, 30 und 60 Minuten danach gemessen. Dabei wurde Flunitrazepam in einer Dosierung von 1,5 mg, Diazepam von 15 mg, Dikaliumchlorazepat von 150 mg und Tramadol von 100 mg verabreicht.

Es zeigte sich, daß die Veränderungen, die 1,5 mg Flunitrazepam, 15 mg Diazepam und 150 mg Dikaliumchlorazepat nach intravenöser Gabe am großen und kleinen Kreislauf hervorrufen, gering sind. Nach intramuskulärer Verabreichung ist ihre Wirkung ebenso wie die von 100 mg Tramadol i.m. auf die Hämodynamik nahezu zu vernachlässigen. Auch die Blutgase verändern sich nur unerheblich, lediglich Flunitrazepam verursacht nach intravenöser Gabe eine geringe Atemdepression, die aber nach 10 Minuten wieder abgeklungen ist. Dabei kann man 150 mg Dikaliumchlorazepat und 15 mg Diazepam in ihrer Wirkung auf den Kreislauf und die Blutgase als nahezu äquipotent bezeichnen, wohingegen 1,5 mg Flunitrazepam vor allem bei i.v. Applikation den Kreislauf und die Atmung etwas stärker beeinflußt als Dikaliumchlorazepat und Diazepam in ihrer Dosierung von 150 mg bzw. 15 mg.

Insgesamt läßt sich aufgrund der in dieser Studie dokumentierten, geringen Nebenwirkungen von Flunitrazepam, Diazepam, Dikaliumclorazepat und Tramadol auf Hämodynamik und Blutgase darauf schließen, daß diese Präparate zur Sedierung und Schmerzbekämpfung bei Koronarerkrankten in der Prämedikation gut geeignet sind.

7. LITERATUR

- (1) ABEL, R.M., STAROSCIK, R.N.

The effects of Diazepam (Valium) on left ventricular function and systemic vascular resistance

J. Pharmacol. Exp. Ther. 173 : 364, 1970

- (2) ADT, M., FRANKE, N., VOGEL, H., PETER, K.

Hämodynamische und respiratorische Wirkung von Bypassoperationen und Pethidin

In: I. Schara, Deutscher Anaesthesiekongreß 1982, Freie Vorträge, Anaesthesiologie und Intensivmedizin. 161 : 100, Springer Verlag Berlin 1982

- (3) AMREIN, R.:

Zur Pharmakokinetik und zum Metabolismus von Flunitrazepam

In: AHNEFELD, F.W. et al. (Hrsg.): Rohypnol (Flunitrazepam). Pharmakologische Grundlagen - Klinische Anwendung. Klin. Anästh. Intensivther. 17 : 8, Springer Verlag Berlin 1982

- (4) AREND, I., ARNIM VON I.:

Tramadol und Pentazocin im klinischen Doppelblind-Crossover-Vergleich

Arzneim.-Forschung/Drug Res. 28 : 199, 1978

- (5) ARKINS, R., SNESSAERT, A., HICKS, R.G.:
Mortality and morbidity in surgical patients with
coronary artery disease
JAMA 190 : 485, 1964
- (6) BELVILLE, J.W., HOWLAND, W.S., SEED, J.C., HOUE, R.W.:
The effect of sleep on the respiratory response to
carbon dioxide
Anesthesiology 20 : 628, 1959
- (7) BENKE, A., BALOGH, A.:
Der Einfluß von Flunitrazepam (Rohypnol) auf die
Atmung
Wien, Klin. Wochenzeitschrift 10 : 656, 1975
- (8) BOILEAU, S., LAXENAIRE, M.C., BORGIO, J., ROYER, E., ALIOT, E.:
Hemodynamic effects of Midazolam and Flunitrazepam
as induction agents in cardiac patients
Ann. Fr. Anesth. Reanim. 1 : 411, 1982
- (9) BRUNAUD, N., NAVARRO, J., SALLE, J.:
Pharmacological, toxicological and teratological
studies on Dipotassium - 7 - chloro - 3 - carboxy
- 1,3 - dihydrochlorazepate (Dipotassiumchloraze-
pate, 4306 CB, a new tranquilizer)
Arzneim.-Forschung/Drug Res. 20 : 123, 1970

- (10) CASTRO DE, J.:

L'utilisation en anesthésiologie du Ro - 5 - 4200
Premières observations cliniques
Ars. Med. 27,8 : 1286, 1972

- (11) CHARALAMPOUS, U.D., TOOLEY, W., YATES, C.:

Clorazepate dipotassium: a new benzodiazepine
anti-anxiety agent
Journal of Clinical Pharmacology 13 : 114, 1973

- (12) CLARKE, R.S., LYONS, S.M.:

Diazepam and Flunitrazepam as induction agents for
cardiac surgical operations
Acta Anaesthesiol. Scand. 21 : 282, 1977

- (13) COHEN, R., FINN, A.:

Effect of Diazepam and Meperidine, alone and in
combination, on respiratory response to carbon
dioxide
Anesth. Analg. 48 : 353, 1969

- (14) COLEMAN, F., DOWNING, S.:

Acute cardiovascular effects of Ro 5 - 4200
S. Afr. Med. J. 47 : 382, 1973

- (15) COSTA, E., GUIDOTTI, A.:

Molecular mechanisms in the receptor action of
benzodiazepines

Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 19 : 531, 1979

- (16) COTE, P., GUERET, P.:

Systemic and coronary hemodynamic effects of
Diazepam in patients with normal and diseased
coronary arteries

Circulation 50 : 1210, 1974

- (17) CURRY, S.M.:

Concentration-effect relationships with major and
minor tranquilizers

Clin. Pharmacol. Ther. 16 : 192, 1974

- (18) DALEN, J.E., EVANS, F.:

The hemodynamic and respiratory effects of Diaze-
pam (Valium)

Anesthesiology 30 : 259, 1969

- (19) DIECKMANN, W., FRANK, W.:

Der Einfluß von Rohypnol auf die Atmung

In: Bisherige Erfahrungen mit "Rohypnol"

(Flunitrazepam) in der Anästhesiologie und
Intensivtherapie (eds. W. HÜGIN, G. HOSSLI,
M. GEMPRELE)

p. 119. Basel: Editiones Roche 1976

- (20) DÖLP, R., HEYDEN, M.:

Anwendung und Dosierung von Flunitrazepam im
Bereich der Prämedikation. Teil I.

In: AHNEFELD, F.W. et al. (Hrsg.): Rohypnol
(Flunitrazepam) Pharmakologische Grundlagen -
Klinische Anwendung.
Klin. Anästh. Intensivther. 17 : 99
Springer Verlag Berlin 1978

- (21) DOENICKE, A., SUTTMANN, H., SOHLER, W.:

Der Einfluß von Flunitrazepam und Lormetazepam auf
die Blutgase

In: AHNEFELD, F.W. et al. (Hrsg.): Rohypnol
(Flunitrazepam) Pharmakologische Grundlagen -
Klinische Anwendung.
Klin. Anästh. Intensivther. 17 : 93
Springer Verlag Berlin 1978

- (22) DUCAILLAR, J., RIOUX, J.:

Utilisation du Diazepam en prémédication
Ann. Anest. Franc. 5 : 705, 1964

- (23) ERGAND, F., LAGABRIELLE, B.:

Parenterale Anwendung von Dikaliumclorazepat in
der Anästhesiologie
Cahiers d'Anesthésiologie 20 : 3, 1972

- (24) ERLACIN, S., FRANKUS, E., LINTZ, W.:

Metabolism of Tramadol in Man and Animals
Joint Meeting of the Scandinavian and German
Pharmacological Societies, Lübeck - Travemünde
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 313, Suppl.
R 51, 1980

- (25) FLICK, K., FRANKUS, E., FRIDERICH, E.:

Untersuchungen zur chemischen Struktur und
analgetischen Wirkung von phenylsubstituierten
Aminomethylcyclohexanolen
Arzneim.-Forschung/Drug Res. 28 : 107, 1978

- (26) FLOHE, L., FRIDERICH, E.:

Alte Probleme und neue Aspekte in der Analgesie-
forschung
Arzneim.-Forschung/Drug Res. 28 : 99, 1978

- (27) FREUCHEN, I., OSTERGAARD, J., MIKKELSEN, B.O.:

Flunitrazepam (Rohypnol) compared with Nitrazepam
(Mogadan) and Aprobarbital as evening premedica-
tion prior to anaesthesia - A controlled clinical
trial.
Curr. Ther. Res. 23,1 : 90, 1978

- (28) FRIDERICH, E., FELGENHAUER, F., JONGSCHAAP, P.,
OSTERLOH, G.:

Pharmakologische Untersuchungen zur Analgesie,
Abhängigkeits- und Toleranzentwicklung von
Tramadol, einem stark wirkenden Analgetikum.
Arzneim.-Forschung/Drug Res. 28 : 122, 1978

- (29) GAILLARD, J.M., SCHULTZ, P., TISSOT, R.:

Effects of 3 Benzodiazepines/Nitrazepam, Flunitrazepam and Norazepam on sleep of normal subjects, studied with an automatic sleep scoring system.
Pharmakopsychiatrie, Neuropsychopharmakologie
6 : 207, 1973

- (30) GEORGE, K.A., DUNDEE, J.N.:

Relative amnesic actions of Diazepam, Flunitrazepam and Norazepam in man
British Journ. of Clin. Pharmacol. 4 : 45, 1977

- (31) GESTIN, Y.:

Introduction d'une nouvelle benzodiazepine en anesthésiologie, le Ro 5 - 4200
Ann. Anesth. Franc. 13 : 541, 1972

- (32) GESTIN, Y., BERNARD, J.C., BACQUET, A.:

Ataralgesie au clorazepate dipotassique intra-veineux en anesthésie carcinologique à propos de 125 observations
Ann. Anesth. Franc. 14 : 265, 1973

- (33) GOBEL, F.L., NORDSTROM, L.A., ALEXANDER, C.S., SAKO, Y.:

Exercise myocardial blood flow in surgically and medically treated patients with ischemic heart disease.
Amer. J. Cardiol. 25 : 139, 1975

- (34) GUILLEN, J.-C.:

Prémédication avec le clorazepate dipotassique
dans la chirurgie cardiaque
Marseille Medical 7 : 8, 1975

- (35) HACK, G., STOECKEL, H.:

Benzodiazepine zur Prämedikation und bei Regional-
und Allgemeinanästhesie
Anästh. Intensivther. Notfallmed. 16, 3 : 128, 1981

- (36) HAEFELY, W., CUMIN, R., KULCSAR, A., POLC, P.,
SCHAFFNER, R.:

Einige Aspekte der Pharmakologie von Flunitrazepam
(Rohypnol)

In: Bisherige Erfahrungen mit "Rohypnol"
(Flunitrazepam) in der Anästhesiologie und
Intensivtherapie (eds. W. HÜGIN, G. HOSSLI,
M. GEMPERLE)
p. 13 Basel : Editiones Roche 1976

- (37) HAEFELY, W., CUMIN, R., KULCSAR, A., POLC, P.,
SCHAFFNER, R.:

Possible involvement of GABA in the central
actions of benzodiazepines
In: Advances in Biochemical Psychopharmacology
(eds. E. COSTA, P. REENGARD)
p. 131, New York Raven Press 1975

- (38) HALDEMANN, G., WUEST, H.P., HOSSLI, G., SCHAER, H.:

Die Wirkung von Flunitrazepam (Rohypnol) als Prämedikation und Anästhetikum auf die Hämodynamik bei kreislaufgesunden Patienten

In: Bisherige Erfahrungen mit "Rohypnol" (Flunitrazepam) in der Anästhesiologie und Intensivtherapie (eds. W. HÜGIN, G. HOSSLI, M. GEMPERLE)
p. 74, Basel : Editiones Roche 1976

- (39) HEMPELMANN, G., SEIZ, W., PIEPENBROCK, S.:

Diazepam (Valium): Ein Beitrag zu Hämodynamik, myokardialen Sauerstoffverbrauch und Gefäßeffekt
Anästhesist 27 : 357, 1978

- (40) HENNART, D., D'HOLLANDER, A., PRIMO-DUBOIS, J.:

The hemodynamic effects of Flunitrazepam in anaesthetized patients with valvular or coronary artery lesions
Acta Anaesthesiol. Scand. 26 : 183, 1982

- (41) HENNIES, H.-H., FRIDERICH, E., WILSMANN, K., FLOHE, L.

Effect of the opioid analgesic Tramadol on inactivation of Norepinephrin and Serotonin
Biochem. Pharmac. 31 : 1654, 1982

- (42) HILLESTEAD, L., HANSEN, B.:

Diazepam metabolism in normal man.
Serum concentrations and clinical effects after intravenous, intramuscular and oral administration
Clinical Pharmacology and Therapeutics 16 : 479, 1974

- (43) HOGG-KÜBLER, B.:

Die Wirkung von Tramadol auf den Kreislauf des Menschen

Inaugural-Dissertation Zürich 1979

- (44) HOLMBERG, G., LIVSTEDT, B.:

Clinical evaluation of a new benzodiazepine derivative, Clorazepate

Arzneim.-Forschung/Drug Res. 22 : 916, 1972

- (45) IKRAM, H., RUBIN, A.P., JEWKES, R.F.:

Effect of Diazepam on myocardial blood flow of patients with and without coronary disease

British Heart Journal 35 : 626, 1973

- (46) JACKSON, A.P., DHADPHALE, S.:

Hemodynamic studies during induction of anaesthesia for open-heart surgery using Diazepam and Ketamine

Br. J. Anaesth. 50 : 375, 1978

- (47) KAMMER, A., WUEST, H.P., HOSSLI, G., LIEBMANN, P.:

Vergleich der Wirkungen von Flunitrazepam ("Rohypnol") und Diazepam ("Valium" Roche) in der Prämedikation.

In: Bisherige Erfahrungen mit "Rohypnol" (Flunitrazepam) in der Anästhesiologie und Intensivtherapie (eds. W. HÜGIN, G. HOSSLI, M. GEMPERLE)

p. 111. Basel: Editiones Roche 1976

(48) KAPP, W.:

Pharmakokinetik und Metabolismus - Tranquillantien
(minor und major) Benzodiazepine

Die intravenöse Narkose 23 : 30, 1981

(49) KARSCH, R., WIEGAND, V., BLANKE, H., KREUZER, H.:

Wirkung eines neuen Analgetikums (Tramadol) auf
die Häodynamik bei Patienten mit koronarer Herz-
krankheit

Z. Kardiologie 68 : 599, 1979

(50) KHATRI, J.M., FREIS, E.D.:

Hemodynamic changes during sleep

J. Appl. Physiol. 22 : 867, 1967

(51) KLEIJN VAN DER, E., ROSSUM VAN, J.M., MUSKENS,
E.T.J.:

Pharmacokinetics of Diazepam in dogs, mice and
humans

Acta-Pharmacol. Toxicol. 29,3 : 109, 1971

(52) LADER, M.:

Correlation of plasma concentrations of benzodia-
zepines with clinical effects

Nordeurop. Symp. f. Schlafforschung

25. - 27.9.1978, Basel

- (53) LAEPPLE, O., ROTHLIN, M.:

Kreislaufverhältnisse während der Narkoseeinleitung mit Diazepam und Thiopental vor Herzoperationen

Anästhesist 19 : 23, 1970

- (54) LAUVEN, P.M., STOECKEL, H., SCHWILDEN, H., SCHÜTTLER, J.

Klinische Pharmakokinetik von Midazolam, Flunitrazepam und Diazepam

Anästh. Intensivther. Notfallmed. 16 : 135, 1981

- (55) LOCHNER, W.:

Pathophysiologische Probleme der Coronarinsuffizienz
Anästhesiologie und Wiederbelebung 102 : 2, 1977

- (56) LOWENSTEIN, E.:

Anästhesiologische Überlegungen bei Patienten mit KHK
Anästhesist 25 : 555, 1976

- (57) MALAVALD, A., REBOUILLAT, M.:

Essai de prémédication par le 4306-CB injectable
à propos de 316 observations

Anesth. Analg. Rean. 28 : 2, 1971

- (58) MANDELLI, M., TOGNONI, G.:

Clinical Pharmacokinetics of Diazepam

Clinical Pharmacokinetics 3 : 72, 1978

- (59) MARKIEWICZ, W., HUNT, S., HARRISON, D.C.:

Circulatory effects of Diazepam in heart disease
J. Clin. Pharm. 16 : 637, 1977

- (60) MARTI, W.K., GUMPENBERGER, H., LUCAS, M.:

Evaluation of Ro 5 - 4200 as principal narcotic
agent in 1117 anaesthesias of major surgery
4. Europ. Congr. Anaesthesiology, Madrid 5.-11.9.1974

- (61) MASPOLI, M.:

Le Valium, son action sur la respiration
Schweiz. Med. Wochenschrift 97 : 320, 1967

- (62) MATTINGLY, T.W.:

Patients with coronary artery disease as a surgical
risk
Amer. J. Cardiol. 12 : 279, 1963

- (63) MC CAMMON, R.L., HILGENBERG, J.C., STOELTING, R.K.:

Hemodynamic effects of Diazepam and diazepam
nitrous oxide in patients with coronary artery
disease
Anesth. Analg. 59 : 438, 1980

- (64) MC CLISH, A.:

Diazepam as an intravenous induction agent for
general anaesthesia
Can. Anaesth. Soc. J. 13 : 563, 1966

- (65) MÖRSDORF, O.:

Physikalische Kreislaufmessungen über den Einfluß
von Diazepam

Inaugural-Dissertation Saarbrücken 1973

- (66) MOREL, D., FORSTER, A., GARDAZ, J.-P., SUTER,
P.M., GEMPERLE, M.

Comparative hemodynamic and respiratory effects of
Midazolam and Flunitrazepam as induction agents in
cardiac surgery

Arzneim.-Forschung/Drug Res. 31 : 2264, 1981

- (67) NEMES, NIEMER, NOACK:

Datenbuch der Anästhesiologie

Gustav Fischer Verlag, Stuttgart/New York 1979

- (68) OCHS, H.R.:

Plasmaspiegelverhalten von Diazepam nach hohen
Dosen in der Intensivmedizin

Anästh. Intensivther. Notfallmed. 16 : 143, 1981

- (69) OSSWALD, P.-M., HARTUNG, H.-J.:

Klinische Pharmakologie der intravenösen Einlei-
tungsnarkotika

Anästh. Intensivmed. 21,1 : 9, 1980

- (70) PAPATHEODOSSIOU, N.:

Die intravenöse Anwendung von Dikaliumclorazepat
zur Prämedikation in der allgemeinen Anästhesie

Service d'Anesthésiologie et Réanimation Hopital
Rourtales, Neuchatel 1974

- (71) PARAVICINI, D., SCHÖNGART, C.:

Tramadol in der postoperativen Phase
Anästh. Intensivther. Notfallmed. 16 : 191, 1981

- (72) PARAVICINI, D., GOETZ, E.:

Die Behandlung von Kreislaufkrisen während der
Anästhesie bei coronarkranken Patienten
Anästh. Intensivmed. 122 : 52, 1979

- (73) PFALZ, C.R.:

Pilotstudie mit injizierbarem Dikaliumclorazepat
als Prämedikation bei HNO-Eingriffen unter
örtlicher Betäubung
Pers. Mittl. 1980 an MIDY Arzneimittel GmbH, München

- (74) PINAUD, M., SOURON, R., NICOLAS, F.:

Tolerance hémodynamique du clorazepate dipotassique
utilisé en prémédication
Cah. d'Anesthésiol. 25 : 315, 1977

- (75) PLOTNIKOFF, N.P.:

Clorazepate Dipotassium, Tranxene:
Anti-anxiety and anti-depressant activity
Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 5 : 128, 1973

- (76) POLC, P., HAEFELY, W.:

Psychotropic drugs and GABA-ergic transmission in the cuneate nucleus

In: RYALL, R.W. und J.S. KELLY (eds.) Ionophoresis and transmitter mechanisms in the mammalian central nervous system
Elsevier/North Holland Biomedical Press, Amsterdam/New York, 1978

- (77) RAO, S., SHERBANIUK, R.W.:

Cardiopulmonary effects of Diazepam
J. Clin. Pharmacol. 14 : 182, 1973

- (78) RAVEUX, R., BRIOT, M.:

Etude du comportement du Clorazepate dipotassique en solution
Bull. Chim. Therap. 303, 1969

- (79) RETTIG, G., KROPP, J.:

Analgetische Wirkung von Tramadol beim akuten Myokardinfarkt
Therapiewoche 30 : 5561, 1980

- (80) RICHARDSON, D.W., HONOUR, A.J., FENTON, G.W., STOTT, F.M., PICKERING, G.W.:

Variation in arterial pressure throughout the day and night
Clin. Sci. 26 : 445, 1964

- (81) RIFAT, K., BOLOMEY, M.:

Les effets cardiovasculaires du "Rohypnol" utilisé
comme agent d'induction anesthésique

In: Bisherige Erfahrungen mit "Rohypnol"
(Flunitrazepam) in der Anästhesiologie und
Intensivtherapie (eds. W. HÜGIN, G. HOSSLI,
M. GEMPERLE)
p. 84, Basel: Editiones Roche 1976

- (82) ROBIN, A., CURRY, S.:

Clinical and biochemical comparison of Clorazepate
and Diazepam
Psychological Medicine 4 : 388, 1974

- (83) ROBIN, E.D., WHALEY, R.D., CRUMP, C.M., TRAVIS, D.M.:

Alveolar gas tension, pulmonary ventilation and blood
pH during physiologic sleep in normal subjects
J. Clin. Invest. 37 : 981, 1958

- (84) ROWE, G.G.:

Response of the coronary circulation to physiologic
changes and pharmacologic changes
Anesthesiology 41 : 182, 1974

- (85) SACHS, L.:

Angewandte Statistik: Anwendung statistischer
Methoden
Springer Verlag Berlin/New York 1983

- (86) SAMUELSON, P.W., REVES, J.G.:

Hemodynamic responses to anesthetic induction with
Midazolam or Diazepam in patients with ischemic
heart disease
Anesth. Analg. 60/1 : 802, 1981

- (87) SCHENCK, E.G., AREND, I.:

Das Analgetikum Tramadol in der offenen klinischen
Prüfung
Arzneim.-Forschung/Drug Res. 28 : 209, 1978

- (88) SCHMITZ, J.E., LOTZ, P., BOCK, K.H., FISSELER, A.,
AHNEFELD, F.W.:

Auswirkungen des Flunitrazepam auf die Atmung
In: AHNEFELD, F.W. et al. (Hrsg.): Rohypnol
(Flunitrazepam). Pharmakologische Grundlagen -
Klinische Anwendung.
Klin. Anästh. Intensivther. 17 : 67, Springer
Verlag Berlin 1978

- (89) SEITZ, W., HEMPELMANN, G.:

Zur kardiovaskulären Wirkung von Flunitrazepam
(Rohypnol, Ro 5 - 4200)
Anästhesist 26 : 249, 1977

- (90) SILVA DE, J.A.F., KOECHLIN, B.A., BADER, G.:

Blood level distribution patterns of Diazepam and
its major metabolite in man
J. Pharm. Sci. 55 : 692, 1966

- (91) SKUBELLA, U., HENSCHEL, W.F., FRANZKE, H.G.:

Abendliche Prämedikation mit Dikaliumclorazepat in
der Anästhesiologie - Doppelblindstudie gegen Dia-
zepam und Plazebo
Anästh. Intensivther. Notfallmed. 16 : 327, 1981

- (92) SKUPIN, G., FRANZKE, H.G.:

Tranxilium 20 (Dikaliumclorazepat) als 24 Stunden
Tranquilizer
Med. Welt 26 : 956, 1975

- (93) SNYDER, F., HOBSON, S.A.:

Changes in respiration, heart rate, and systolic
blood pressure in human sleep
J. Appl. Physiol. 19 : 417, 1964

- (94) STAAK, M.:

Pharmakokinetische Studie mit Tranxilium zur
Injektion
Pers. Mitt. an MIDY Arzneimittel GmbH 1980

- (95) Statistisches Jahrbuch BRD 1983

- (96) STEEN, S.N., WEITZNER, S.:

The effect of Diazepam on the respiratory response
to carbon dioxide
Can. Anaesth. Soc. J. 13 : 374, 1966

- (97) STOVNER, J., ENDRESEN, R., ØSTERUD, A.:
Intravenous anaesthesia with a new benzodiazepine
Ro 5 - 4200
Acta Anaesth. Scand. 17 : 163, 1973
- (98) STRAUER, B.E.:
Das Hochdruckherz
Springer Verlag Berlin 1983
- (99) TARHAN, S., MOFFITT, E.A., TAYLOR, W.F.,
GIULIANI, A.R.:
Myocardial infarction after general anaesthesia
JAMA 220 : 1451, 1972
- (100) TARNOW, J., HESS, W., SCHMIDT, D., EBERLEIN, H.J.:
Wirkung von Flunitrazepam und Diazepam auf den
Kreislauf koronarchirurgischer Patienten bei der
Narkoseeinleitung und während der extrakorporalen
Zirkulation
In: AHNEFELD, F.W. et al. (Hrsg.): Rohypnol
(Flunitrazepam). Pharmakologische Grundlagen
- Klinische Anwendung.
Klin. Anästh. Intensivther. 17 : 119
Springer Verlag Berlin 1978
- (101) TOPKINS, M.J., ARTUSIO, J.F. Jr.:
Myocardial infarction and surgery
Anaesth. Analg. Curr. Res. 43 : 716, 1964

- (102) TORNETTA, F.J.:

Diazepam as preanesthetic medication: A
double-blind study
Anesth. Analg. Curr. Res. 44 : 449, 1965

- (103) UNGERER, H.J., ERASMUS, F.R.:

Evaluation of a new benzodiazepine Flunitrazepam
(Ro 5 - 4200) as an anaesthetic induction agent
S. Afr. Med. J. 47 : 787, 1973

- (104) VOGEL, W., BURCHARDI, H., SIHLER, K., VALIC, L.:

Über die Wirkung von Tramadol auf Atmung und
Kreislauf
Arzneim.-Forschung/Drug Res. 28 : 183, 1978

- (105) VONTIN, H., HELLER, W., SCHORER, R.:

Analgesedierung und Ataranalgesie: Untersuchungen
über Rohypnol und Kombinationen mit Analgetika
In: Bisherige Erfahrungen mit "Rohypnol" (Fluni-
trazepam) in der Anästhesiologie und Inten-
sivtherapie (eds. W. HÜGIN, G. HOSSLI, M.
GEMPERLE)
p. 149. Basel: Editiones Roche 1976

- (106) WATANABE, T., COVELL, J.W., MAROKO, P.R.,
BRAUNWALL, E., ROSS, J. JR.:

Effect on increased arterial pressure and positive
inotropic agents in the severity of myocardial
ischemia in the acutely depressed heart
Am. J. Cardiol. 30 : 371, 1972

(107) WENDT, G.:

Schicksal des Hypnotikums Flunitrazepam im menschlichen Organismus

In: Bisherige Erfahrungen mit "Rohypnol" (Flunitrazepam) in der Anästhesiologie und Intensivtherapie (eds. W. HÜGIN, G. HOSSLI, M. GEMPERLE)

p. 27. Basel: Editiones Roche 1976

An dieser Stelle möchte ich mich bei Prof. Dr. K. Peter sehr herzlich für das Überlassen des Themas dieser Arbeit bedanken.

Für die Betreuung während der Durchführung meiner Promotion danke ich neben Priv. Doz. Dr. N. Franke besonders Frau Dr. M. Adt.

München, den 30. April 1985

L e b e n s l a u f

Am 22. März 1956 wurde ich als Sohn des Rechtsanwalts Dr. Fritz Wolpert und seiner Ehefrau Gertrud in München geboren. Nach dem Besuch der Grundschule von 1962 - 1966 wechselte ich auf das Oskar-von-Miller Gymnasium über, das ich bis zur 11. Klasse besuchte. 1973 trat ich nach dem Umzug meiner Eltern nach Wörthsee in das Max-Born-Gymnasium in Germering ein und legte dort 1975 das Abitur ab. Von 1976 - 1979 leistete ich Wehrdienst bei der Bundesmarine. Anschließend begann ich das Studium der Humanmedizin im Sommersemester an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Danach studierte ich für ein Semester in Ulm. 1980 setzte ich mein Studium wieder in München fort und legte dort am 23. April 1985 das Medizinische Staatsexamen ab.

